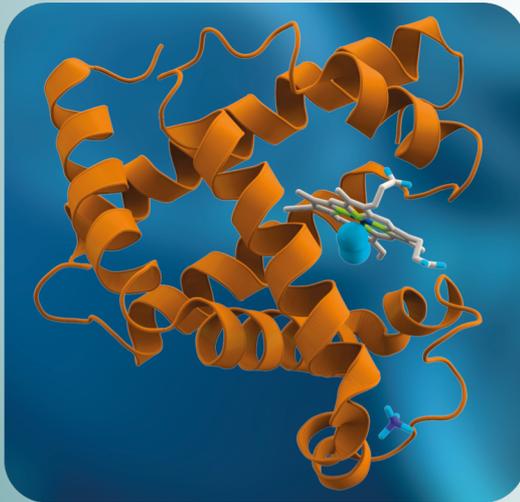


# Bioquímica Estructural y Metabólica

## TEMA 16: METABOLISMO DEL COLESTEROL Y TRANSPORTE DE LÍPIDOS



**Alfonso Bolado Carrancio**

DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA MOLECULAR

Este material se publica bajo la siguiente licencia:

[Creative Commons BY-NC-SA 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

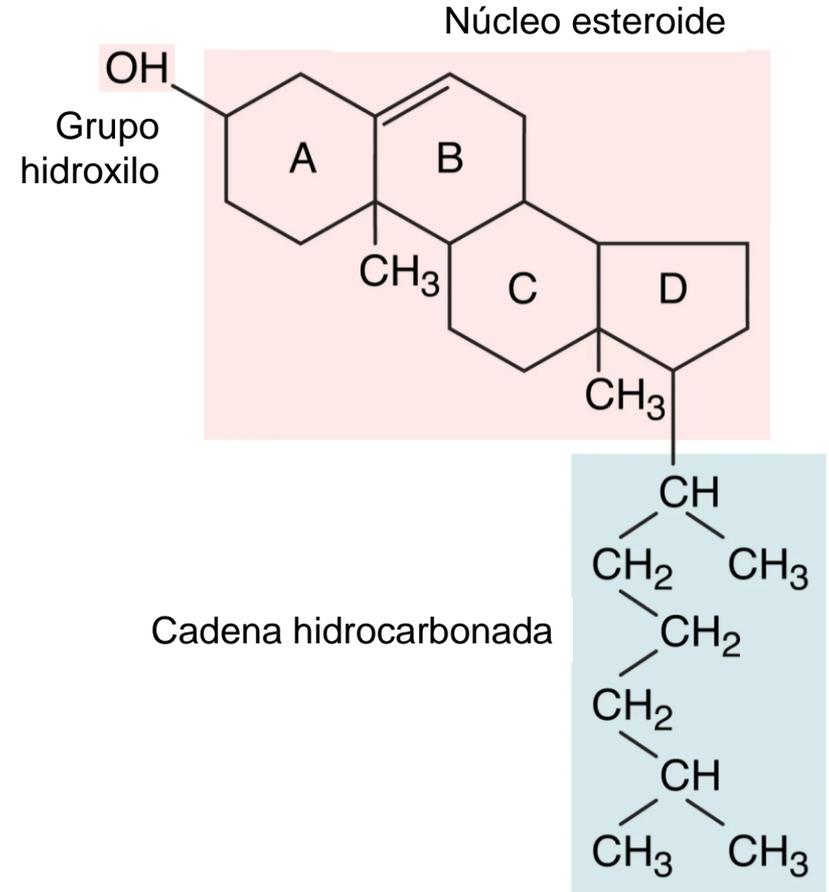


**TEMA 16. Metabolismo del colesterol y transporte de lípidos.**

Relevancia fisiológica del colesterol. Absorción intestinal de colesterol. Síntesis del colesterol y derivados. Transporte de lípidos: Las lipoproteínas como sistema de transporte de lípidos; Lipasas, Receptores y Transportadores de lípidos; Transporte entre tejidos.

# Relevancia fisiológica del colesterol

- El colesterol se puede sintetizar en todas las células del organismo.
- El colesterol no se degrada, se excreta en forma de sales o ácidos biliares.
- Componente fundamental de las membranas celulares. Se estima que tenemos 1,4g/kg de peso corporal.
- Precursor de diversas moléculas : Vitamina D, hormonas y ácidos biliares.
- Niveles anómalos juegan un papel relevante en el riesgo de accidentes cardiovasculares.

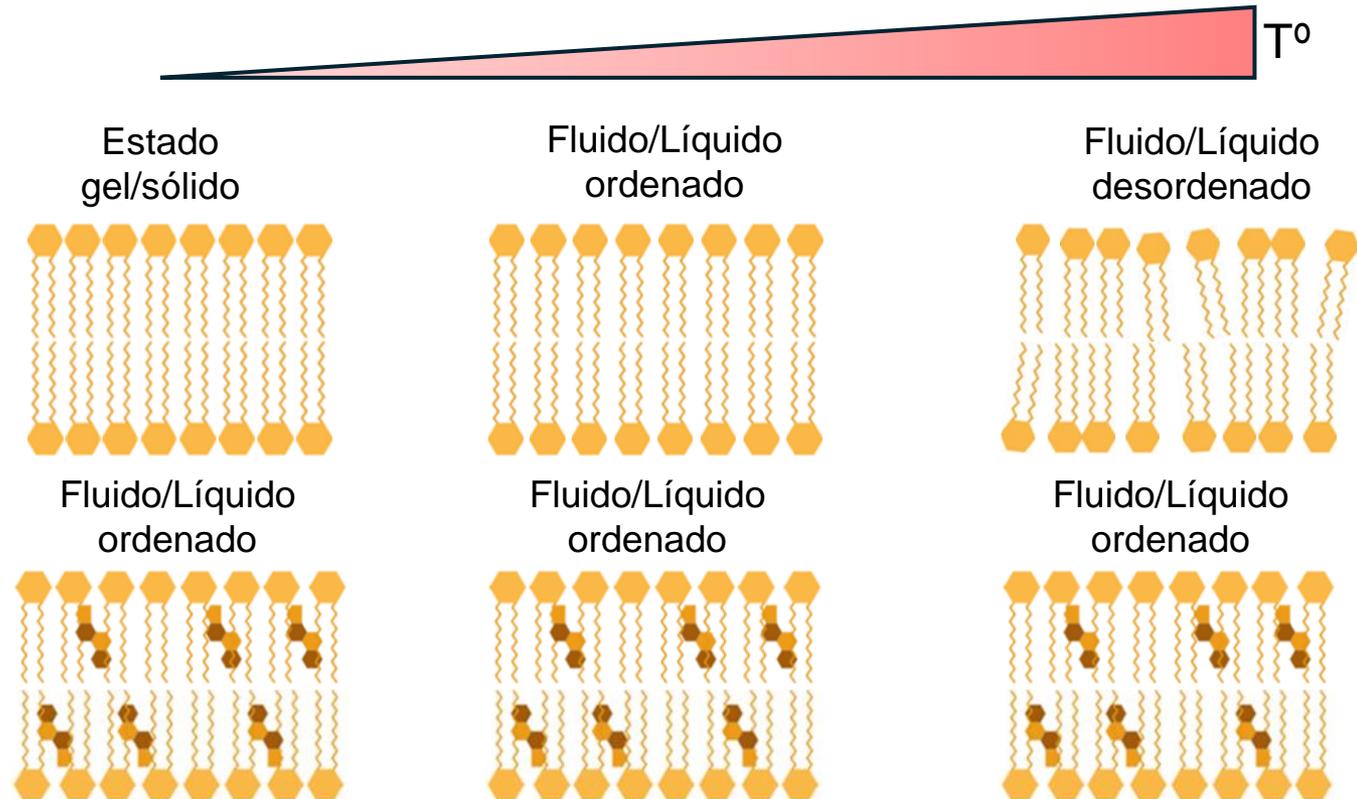


# Relevancia fisiológica del colesterol: Control de la fluidez de membranas lipídicas

-El colesterol y las insaturaciones en lípidos controlan la fluidez de las membranas celulares.

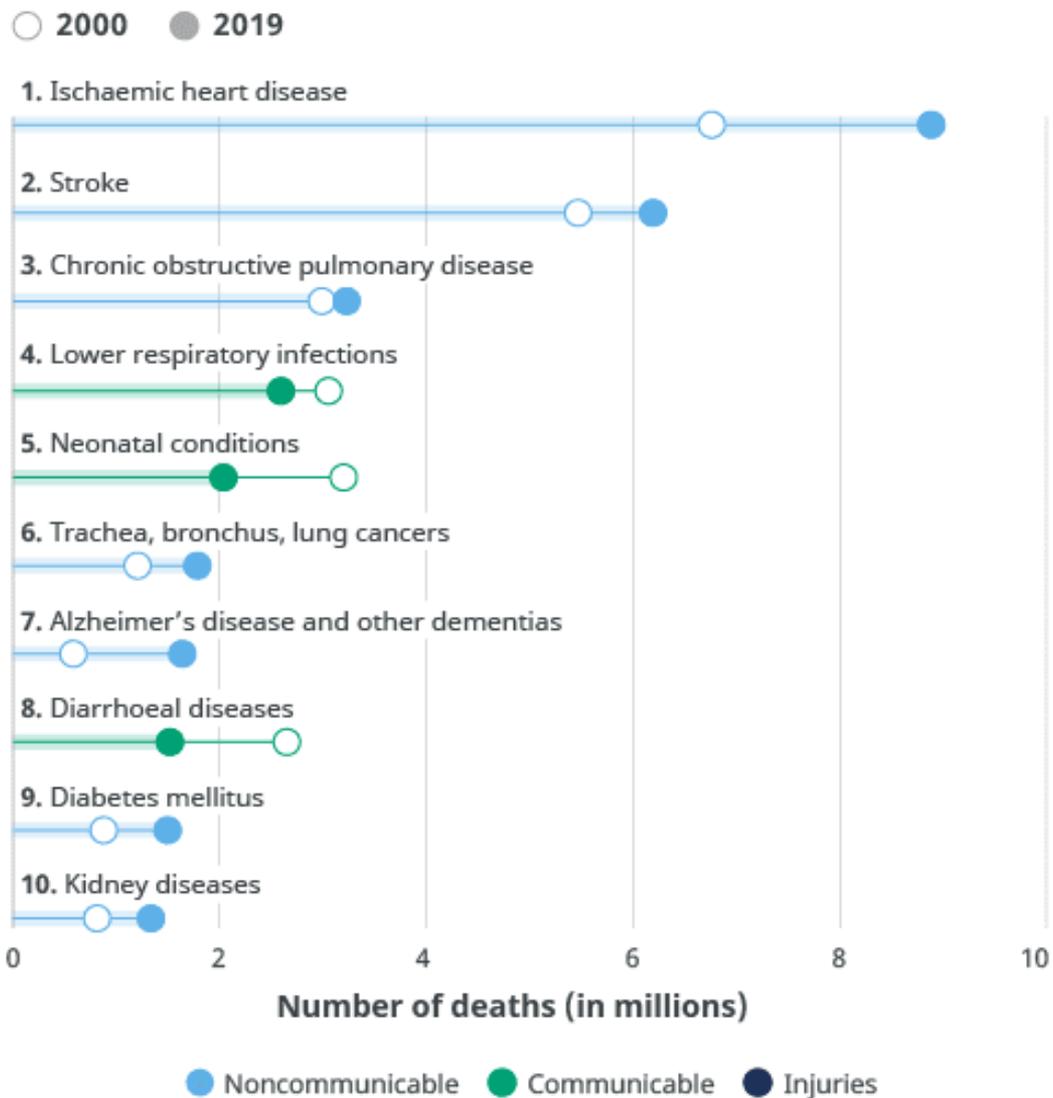
-El efecto es concentración dependiente.

-Hace que las membranas sean resistentes a los cambios de temperatura.



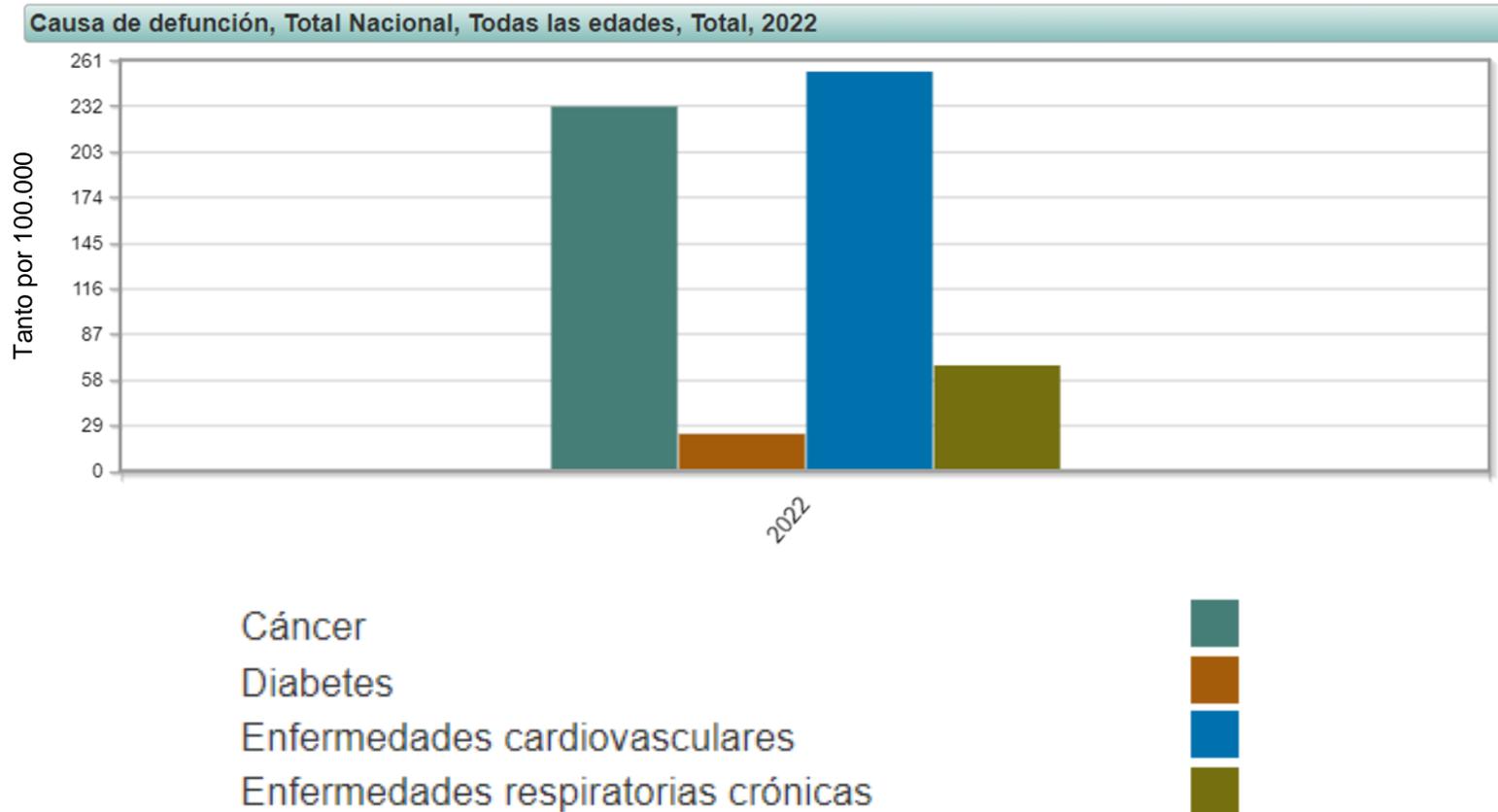
# Relevancia fisiológica del colesterol: Mortalidad asociada a altos niveles de colesterol

## Leading causes of death globally



Source: WHO Global Health Estimates.

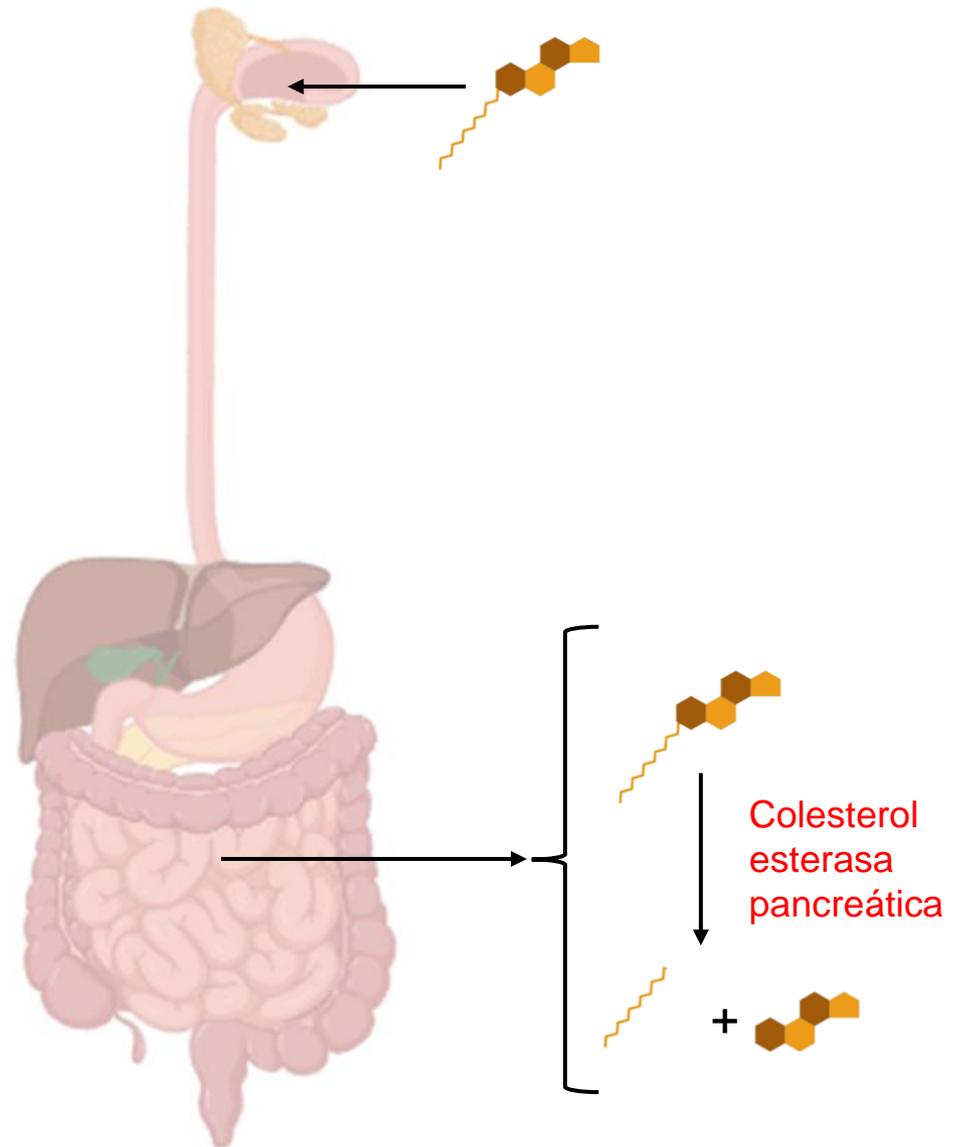
# Relevancia fisiológica del colesterol: Mortalidad asociada a altos niveles de colesterol



# Absorción intestinal de colesterol

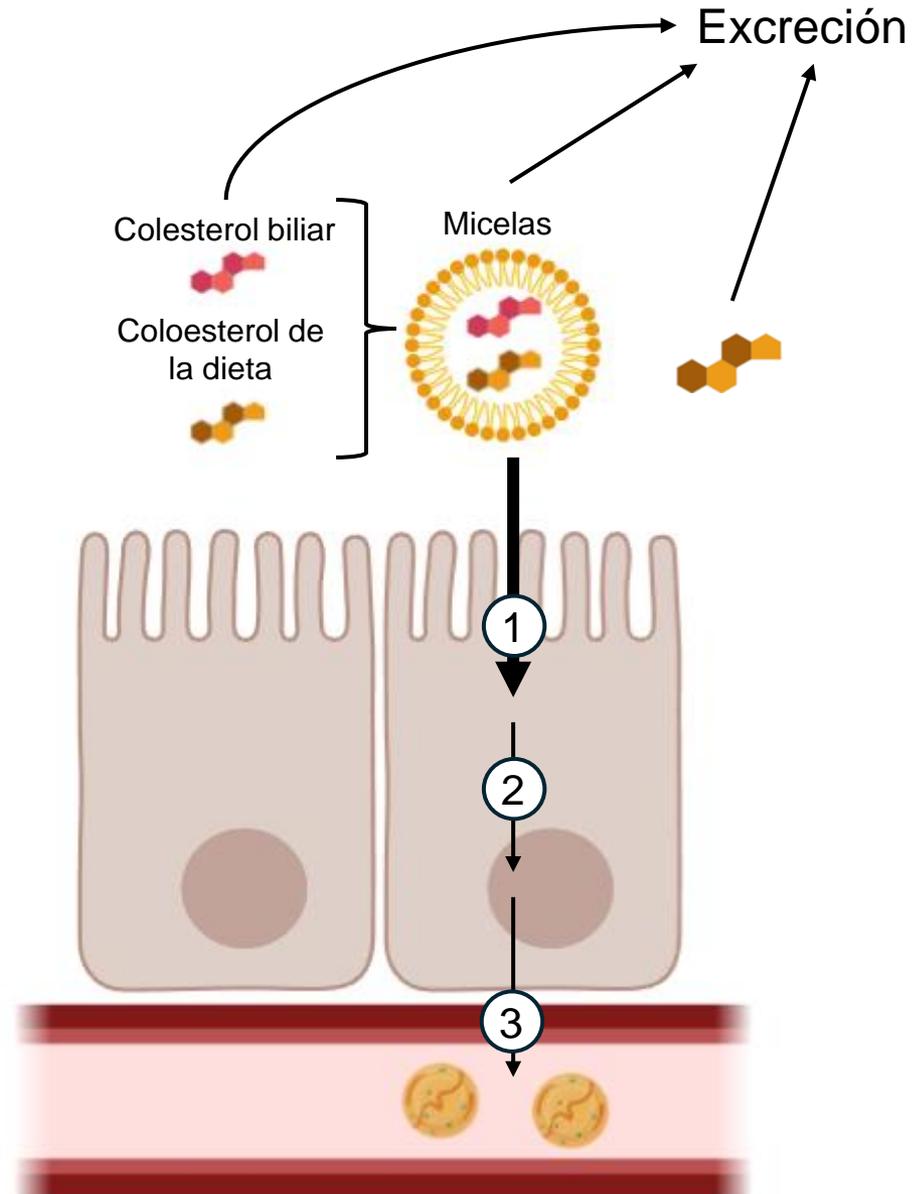
## Absorción del colesterol

- El colesterol se puede sintetizar u obtener de la **dieta**. El colesterol procedente de la dieta suele estar en forma de **ésteres de colesterol**.
- Se sintetiza alrededor de 0,8g/día y se absorben 0,3g/día.
- Las pérdidas se dan a nivel de sales biliares o por los epitelios.
- La absorción del colesterol procedente de la dieta requiere de la **Colesterol esterasa pancreática**. Cataliza la rotura del enlace entre el acilo y colesterol



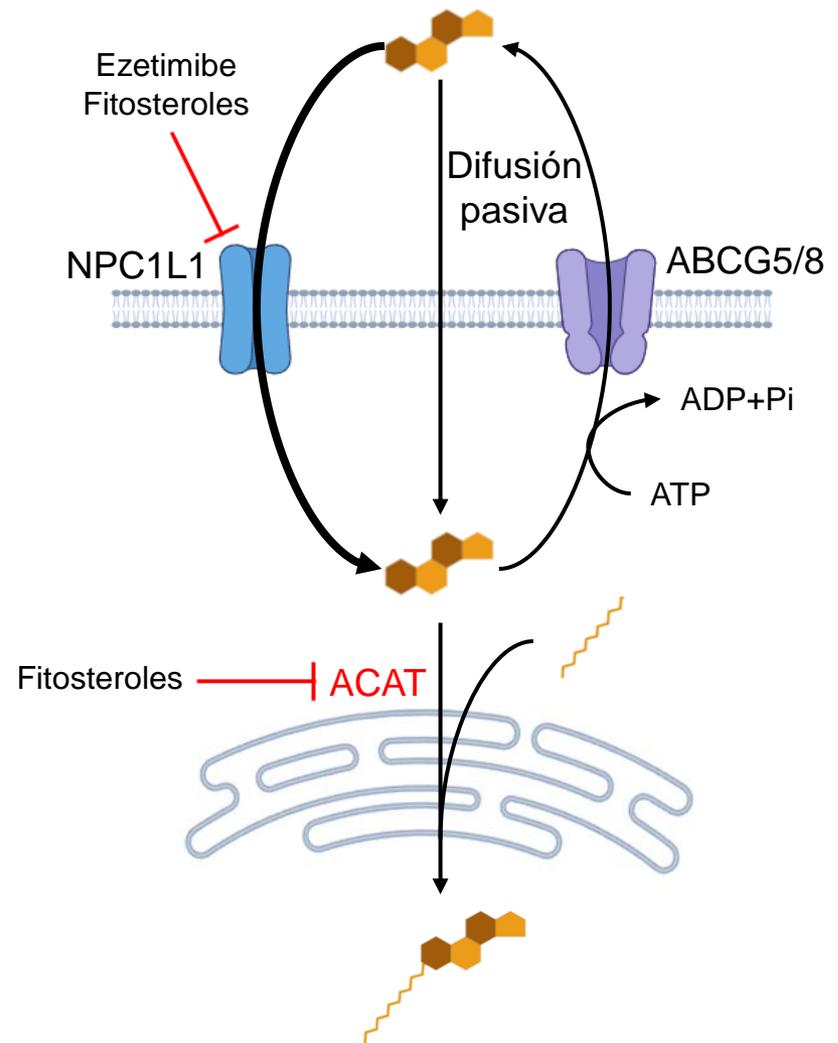
## Absorción del colesterol

- Se absorbe colesterol libre se incorpora a micelas mixtas con otras especies lipídicas. Estas micelas se forman por la acción de las sales biliares.
- Se absorbe por los enterocitos (1). La tasa de absorción varía, pero es de sobre un 50-60% en individuos sanos.
- El colesterol que se va a transportar a otros tejidos se esterifica (2).
- De los enterocitos pasa a la sangre en los quilomicrones (3).
- El colesterol que no se absorbe se excreta, pero la gran mayoría es absorbido o reabsorbido.



# Absorción del colesterol

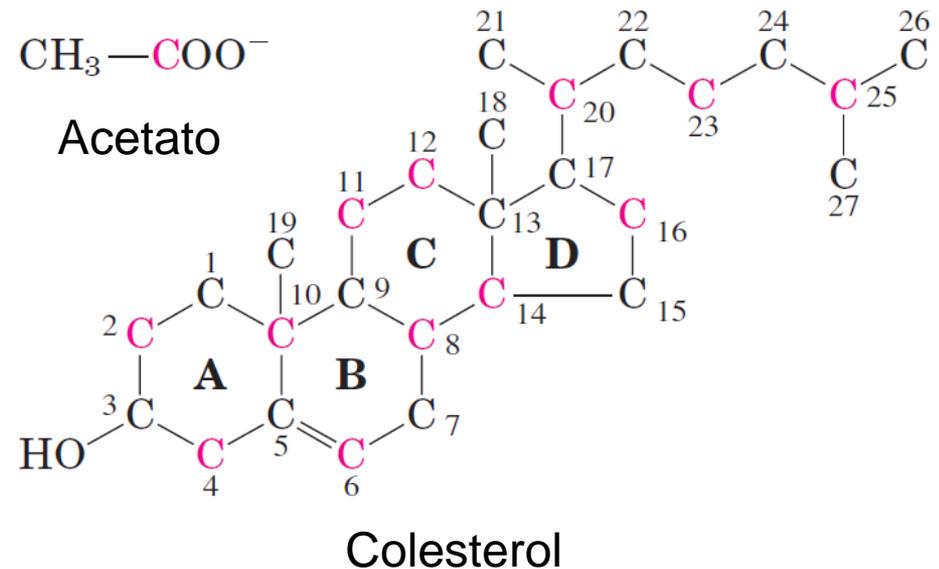
- La absorción puede ser pasiva, pero principalmente es mediada por el transportador **NPC1L1**.
- Los transportadores **ABCG5 y ABCG8** median el **exporte** de colesterol de forma concentración dependiente.
- La formación de ésteres de colesterol la realiza la Acil-CoA colesterol acil transferasa (**ACAT**).
- Los ésteres de colesterol se incorporan a los quilomicrones.



## Síntesis de colesterol y derivados

# Síntesis del colesterol

- El colesterol tiene 27 carbonos.
- El colesterol se sintetiza en el citoplasma a partir de **acetil-CoA**.
- Cuatro fases principales:
  - 1) Síntesis de mevalonato.
  - 2) Formación de isoprenos activados.
  - 3) Condensación de isoprenos activados.
  - 4) Conversión a los cuatro anillos hidrocarbonados o "Anillo esteroideo"



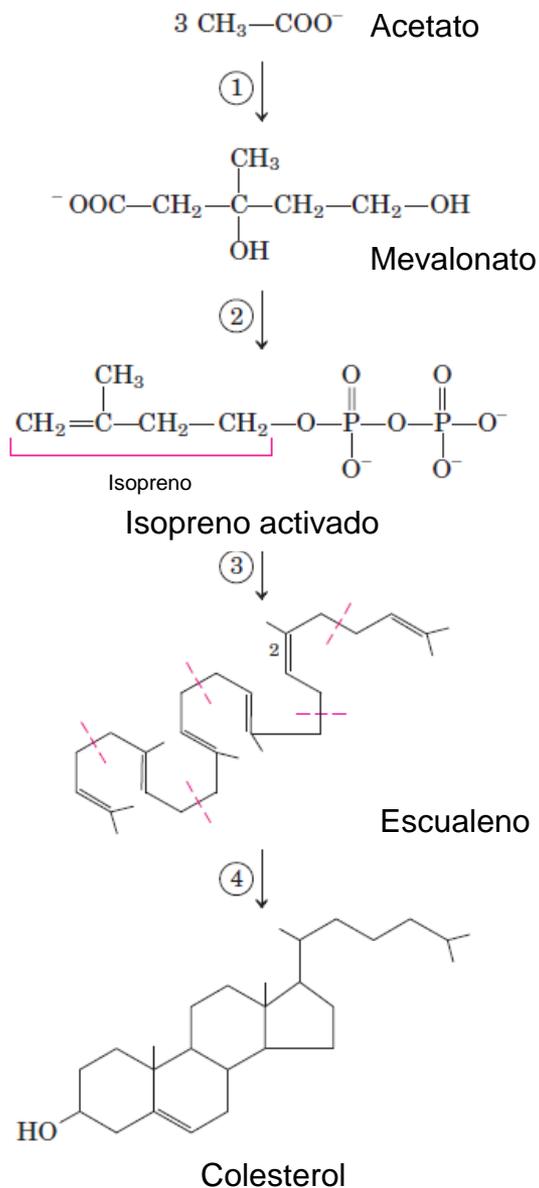
Leningher, Principles of Biochemistry 4<sup>o</sup> edición.

# Síntesis del colesterol

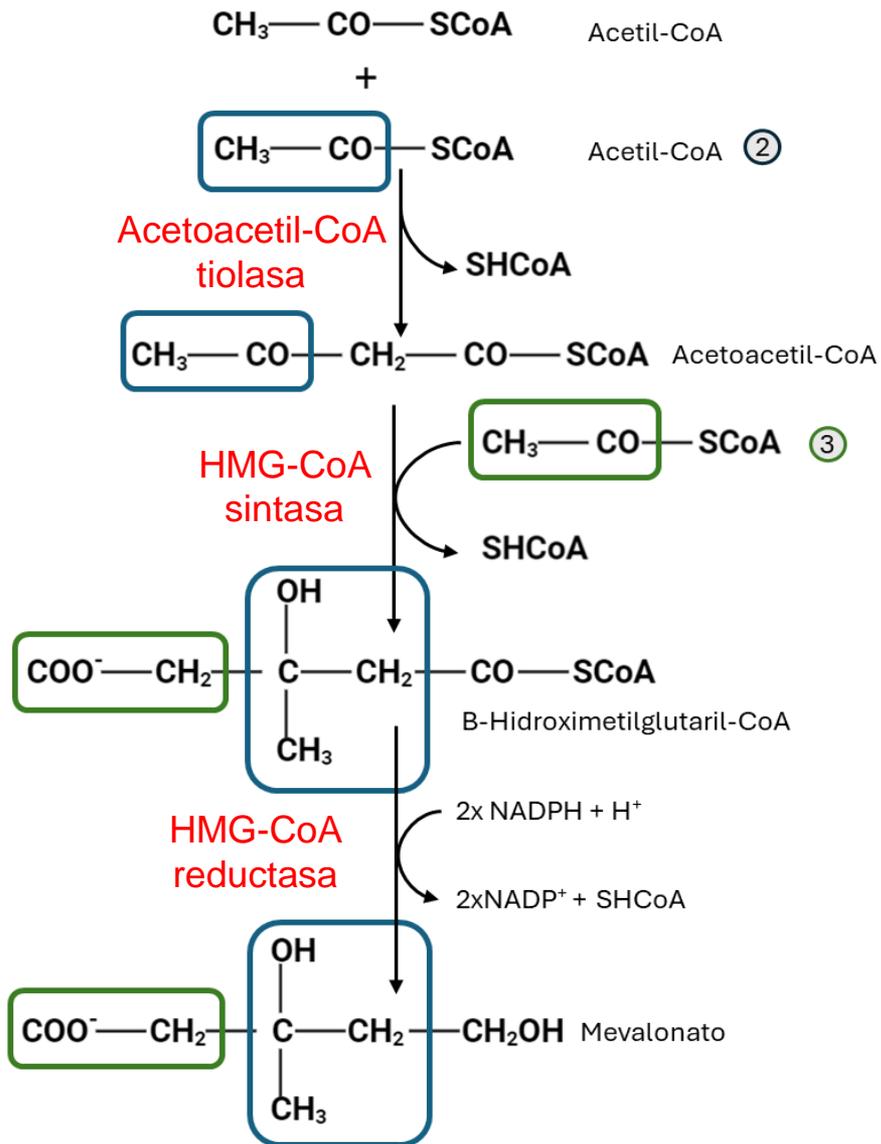
- Cuatro fases principales:

- 1) Síntesis de mevalonato.
- 2) Formación de isoprenos activados.
- 3) Condensación de isoprenos activados.
- 4) Conversión a los cuatro anillos hidrocarbonados o "Anillo esteroideo".

-Se sintetizan entre 700-900mg de colesterol al día. Cada molécula de **colesterol** cuesta **100ATP** aprox.



# Síntesis del colesterol: Síntesis de mevalonato



Cada molécula de colesterol requiere **6 mevalonatos**. La síntesis de una molécula de mevalonato requiere de 3 acetil-CoA y 2 NADPH+H<sup>+</sup>.

Hasta la síntesis de HMG-CoA, es similar a la de los cuerpos cetónicos.

La **HMG-CoA reductasa**, localizada en la membrana del retículo endoplasmático ER, es el **punto de regulación** de la ruta. Cataliza la síntesis de mevalonato en tres pasos, liberando la coenzima A y reduciendo el grupo ceto a aldehído.



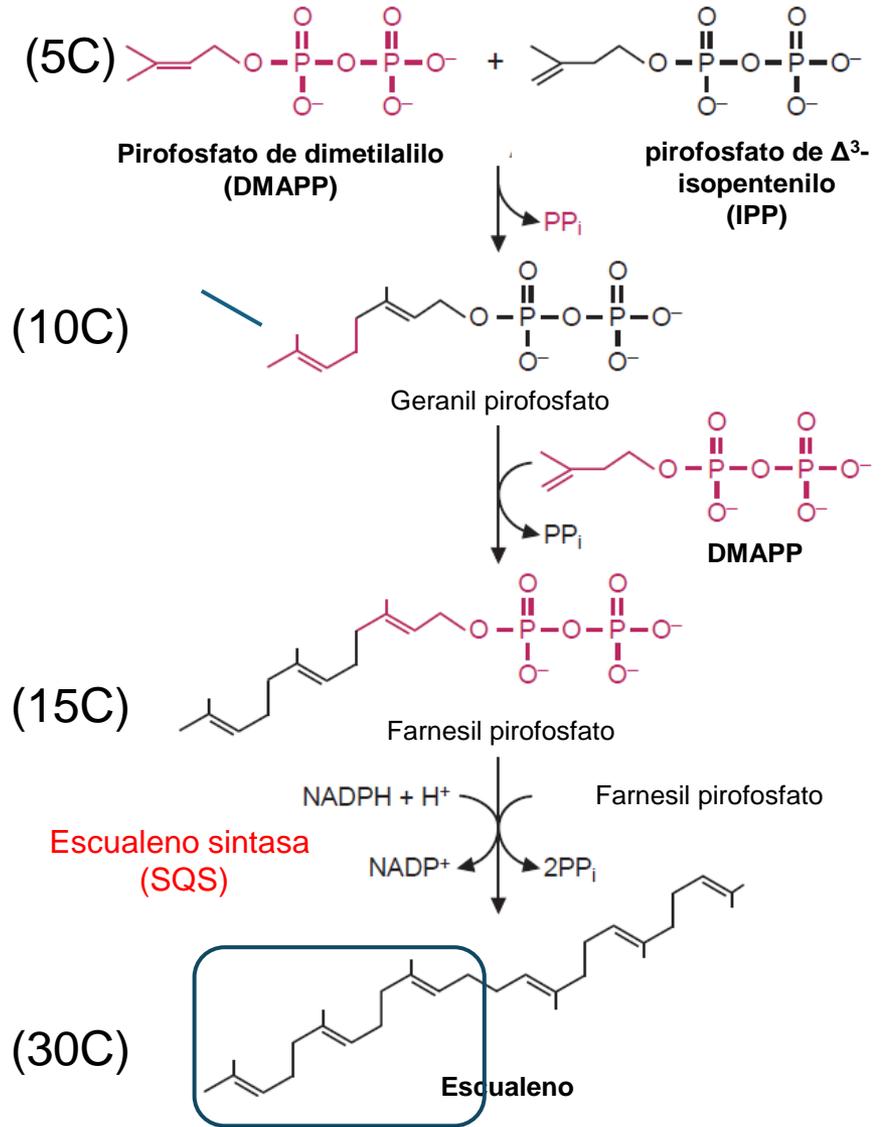
# Síntesis del colesterol: Síntesis de escualeno

-La síntesis de **escualeno** requiere 6 isoprenos activados, **4DMAPP** y **2 IPP**.

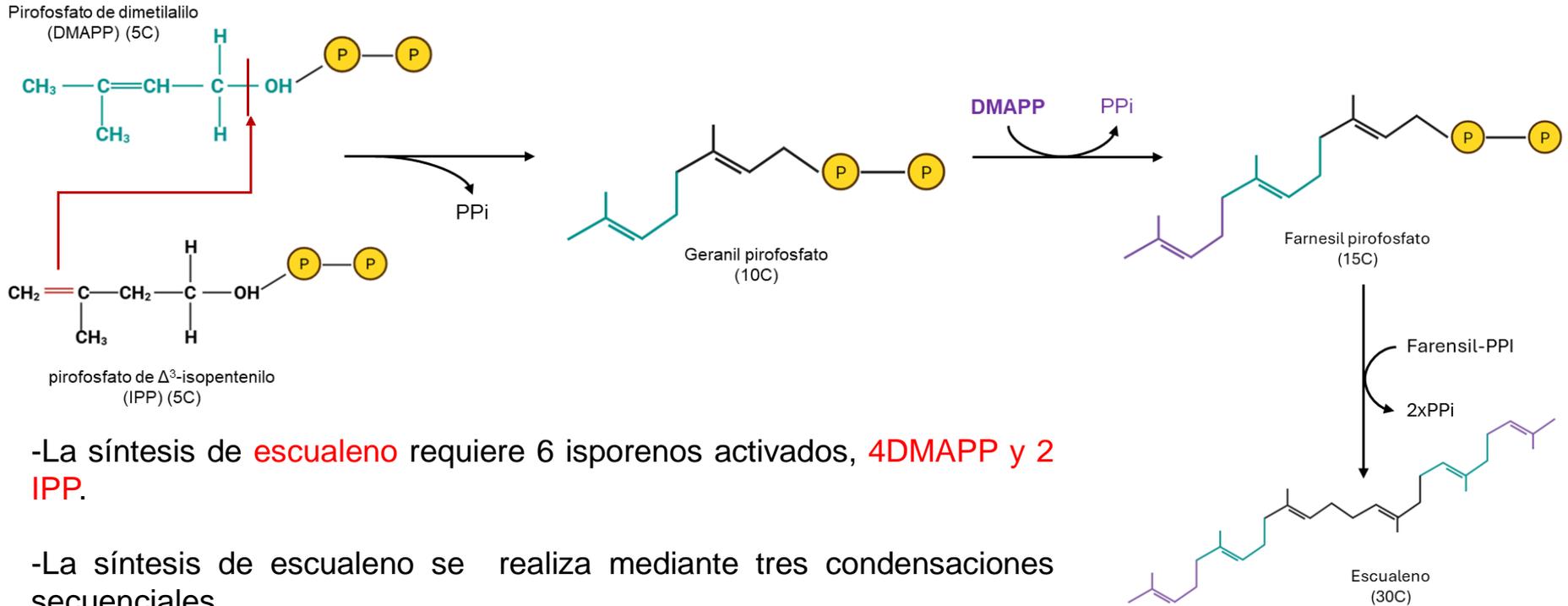
-La síntesis de escualeno se realiza mediante tres condensaciones secuenciales.

-Las primeras dos condensaciones, son conocidas como "cabeza a cola" y dan lugar a farnesil pirofosfato.

-La tercera condensación es de "cola a cola" y produce escualeno.



# Síntesis del colesterol: Síntesis de escualeno



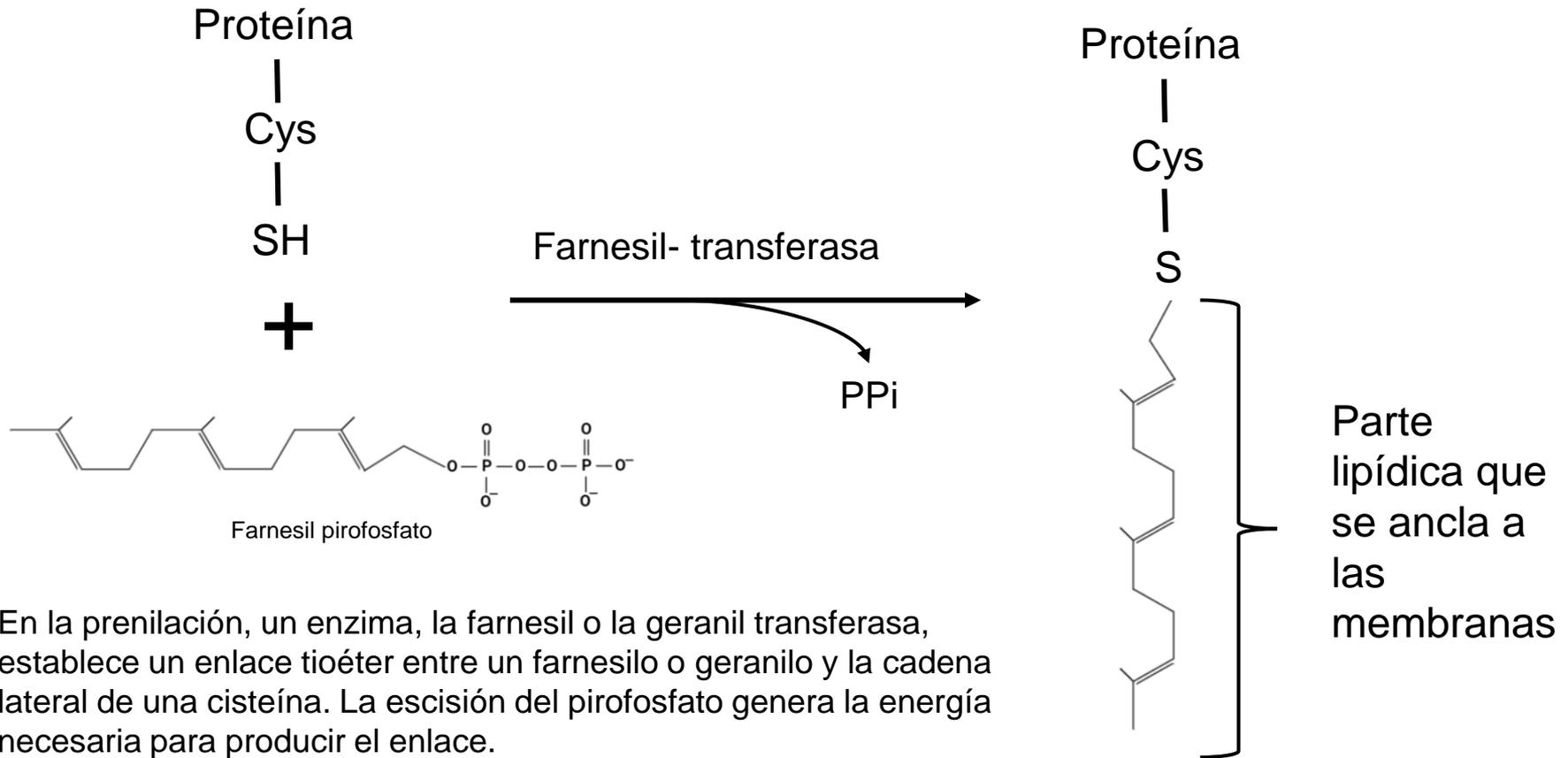
-La síntesis de **escualeno** requiere 6 isoprenos activados, **4DMAPP** y **2 IPP**.

-La síntesis de escualeno se realiza mediante tres condensaciones secuenciales.

-Las primeras dos condensaciones, son conocidas como "cabeza a cola" y dan lugar a farnesil pirofosfato. Se da en tres pasos :1) Ionización: Escisión del  $\text{PPi}$  del DMAPP, lo que deja un extremo cargado. 2) Adición: Ataque del doble enlace de la cabeza del IPP al extremo cargado del DMAPP. 3) Eliminación de un protón del C3 del IPP y establecimiento de un doble enlace.

-La tercera condensación es de "cola a cola" y produce escualeno.

Muchas proteínas se conjugan al geranilo o al farnesilo para poder anclarse a las membranas celulares. Este proceso se conoce como prenilación.



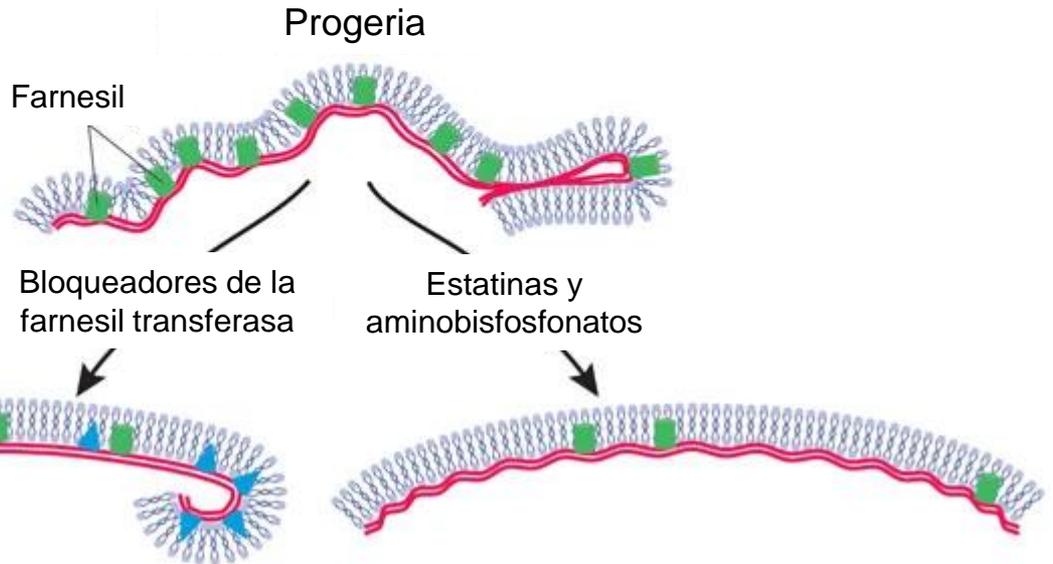
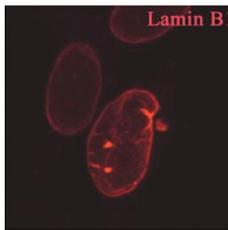
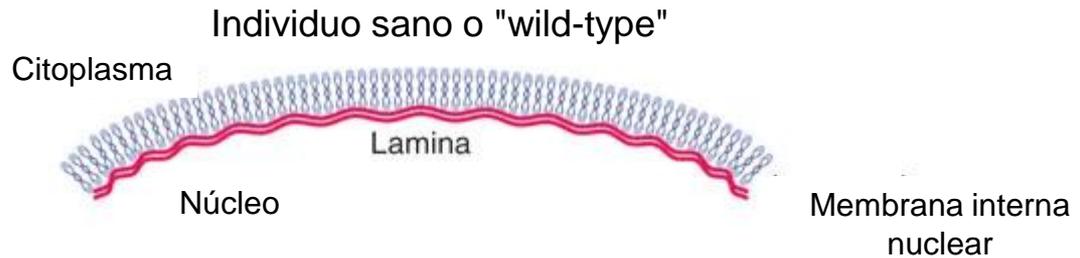
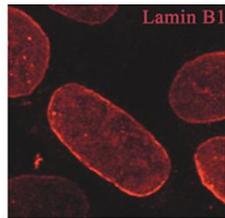
En la prenilación, un enzima, la farnesil o la geranil transferasa, establece un enlace tioéter entre un farnesilo o geranilo y la cadena lateral de una cisteína. La escisión del pirofosfato genera la energía necesaria para producir el enlace.

Este grupo farnesilo o geranilo permite a la proteína anclarse a membranas lipídicas.

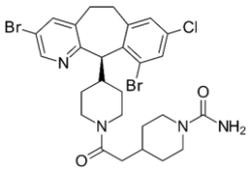
# La prenilación de proteínas es una diana para el tratamiento de enfermedades como la progeria o el cáncer

-Progeria (síndrome de Hutchinson-Gilford) es causada por la prenilación irreversible de la lamina A .

- Produce alteraciones o "arrugas" de la envuelta nuclear.



Inhibidor de la geranil transferasa

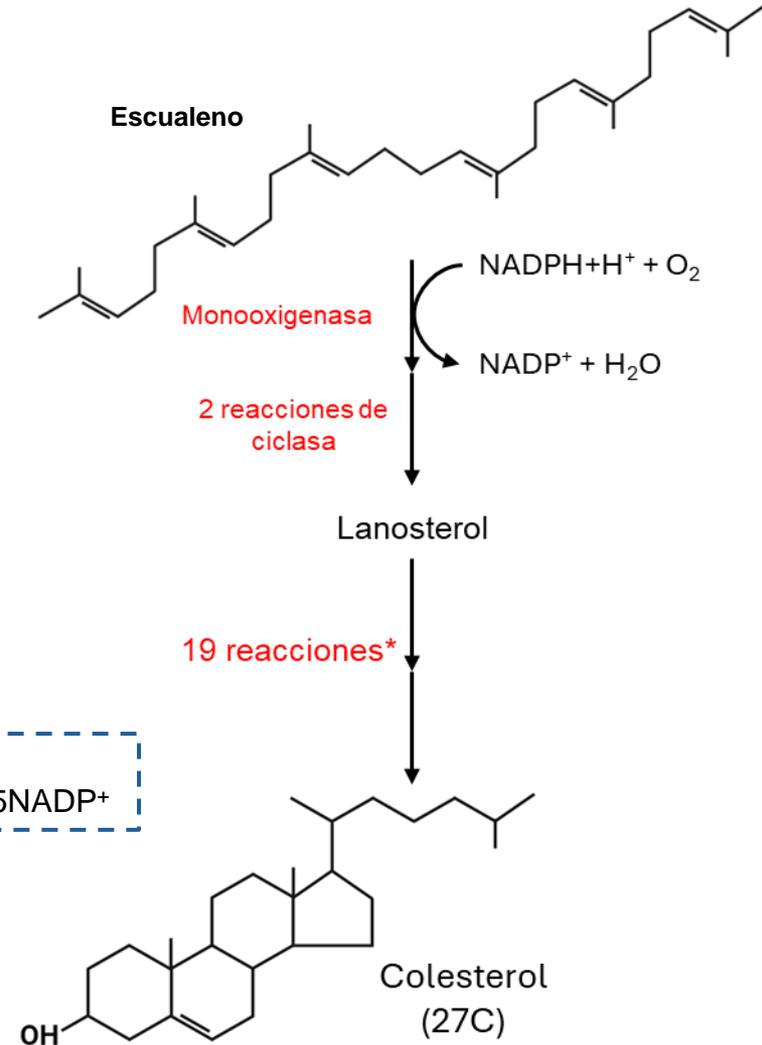
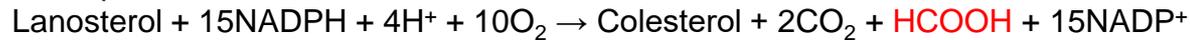


Lonafarnib®

# Síntesis del colesterol: Conversión a colesterol

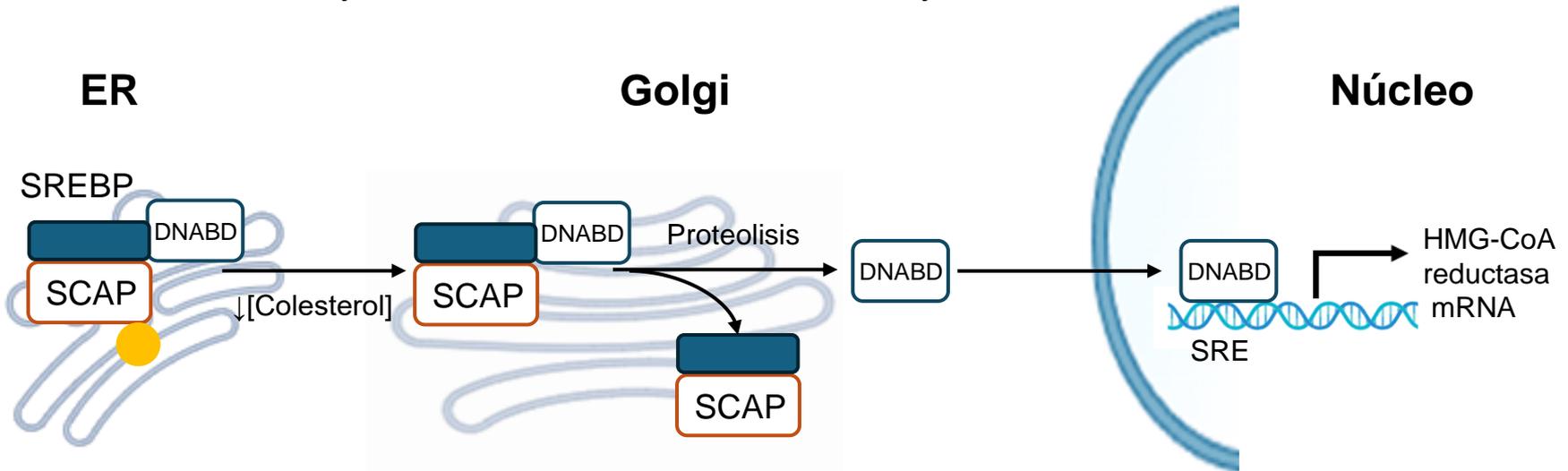
- La conversión a colesterol requiere de la formación del núcleo esteroideo.
- Este paso se consigue mediante tres reacciones dando lugar al **lanosterol**. El compuesto del que derivan todos los esteroides humanos.
- El paso de lanosterol a colesterol requiere de múltiples pasos y un gran gasto de energía\*.
- El **ácido fórmico** producido durante la síntesis debe de ser eliminado, vía tetrahidrofolato o alcohol deshidrogenasa (tema 20).

\*Estequiometría:



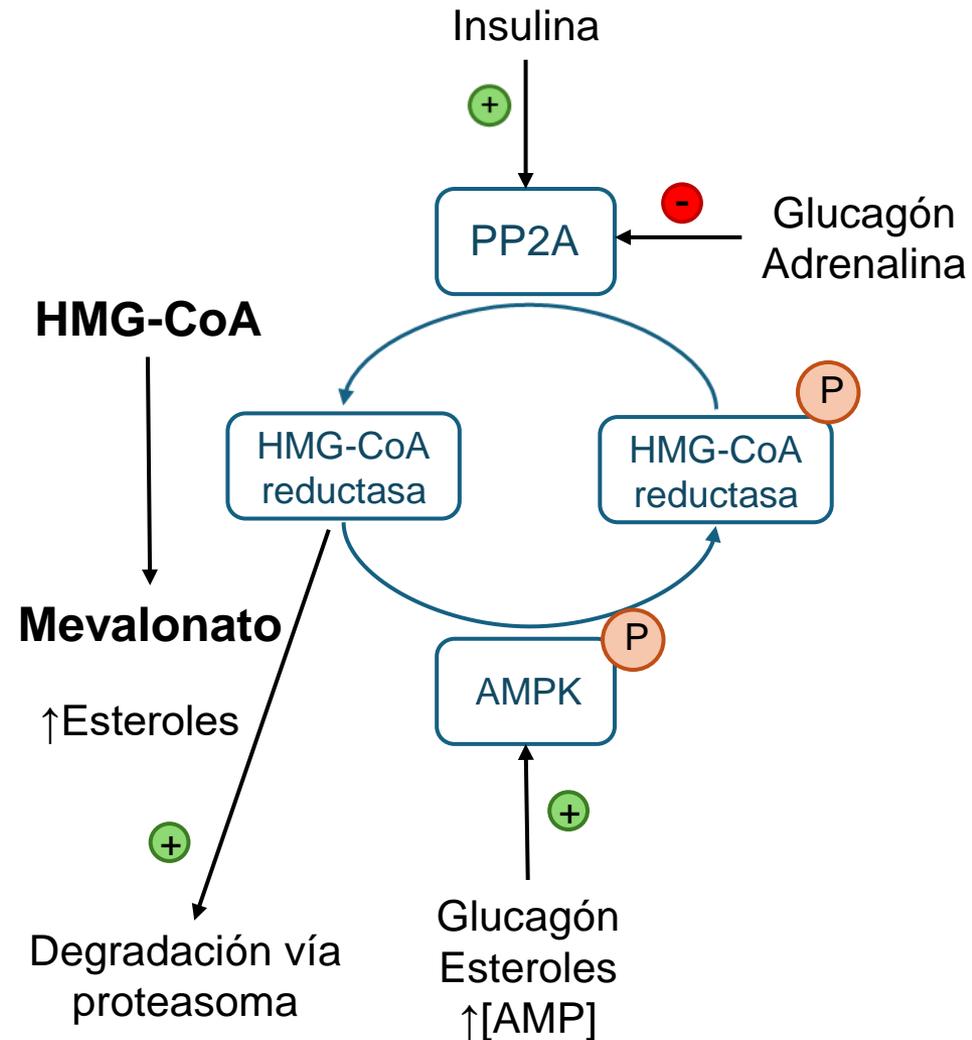
## Síntesis del colesterol: Regulación a nivel de transcripción

- La HMG-CoA reductasa es el principal punto de regulación.
- Regulación a nivel de transcripción: Controlada por los niveles de colesterol intracelulares vía **SREBP** (del inglés Sterol Response Element Binding Protein).
- La traslocación al núcleo está regulada negativamente por los niveles de colesterol. El **complejo SREBP-SCAP** se localiza en el retículo endoplasmático
- La translocación al núcleo requiere de un **corte proteolítico** en el aparato de Golgi.
- El SREBP activo y soluble tiene una vida media muy corta.

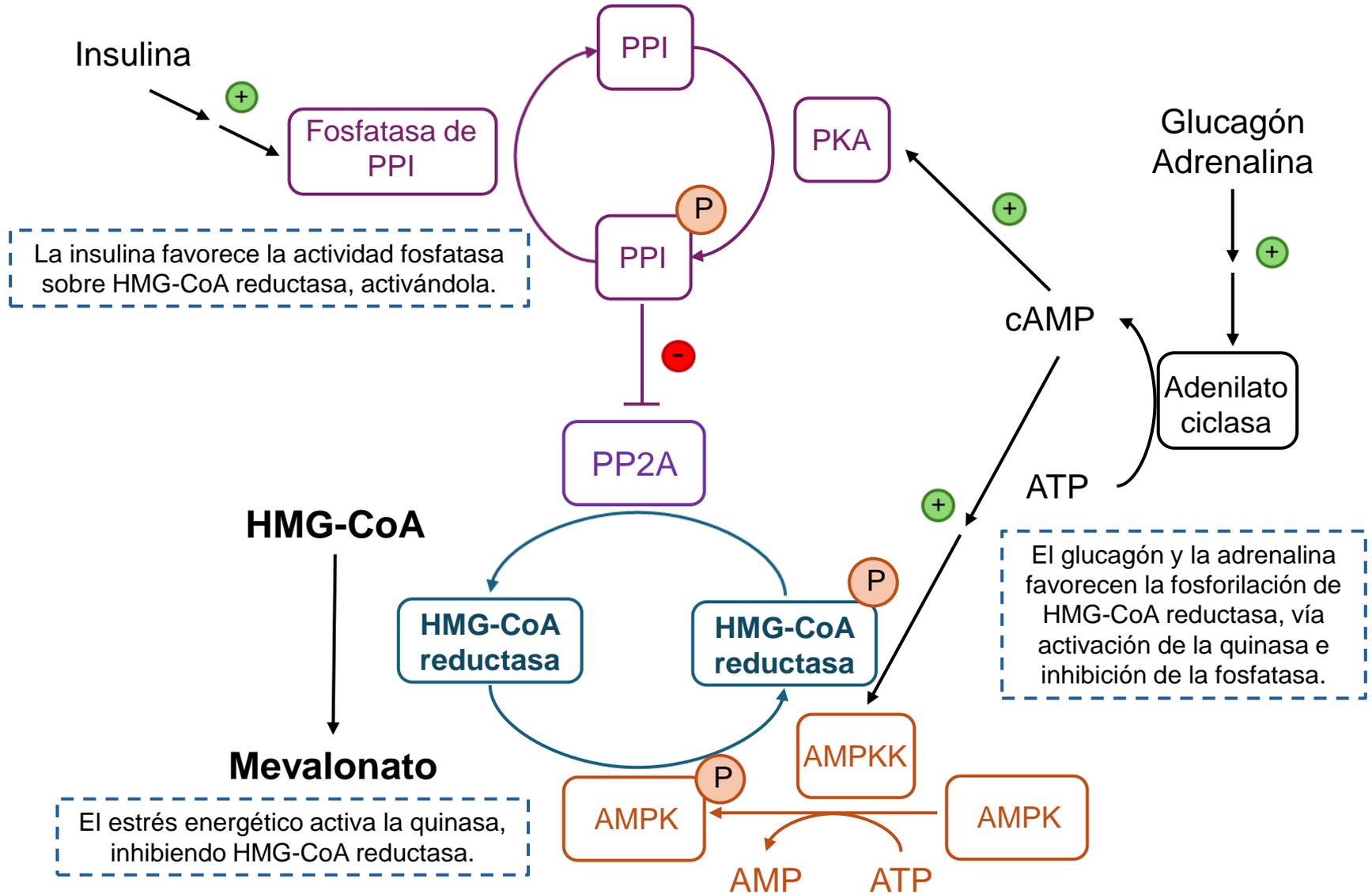


## Síntesis del colesterol: Regulación a nivel de proteína

- La actividad de **HMG-CoA** se inhibe mediante fosforilación.
- El glucagón, la AMPK y los niveles de esteroides inducen su fosforilación.
- La **insulina induce** la actividad fosfatasa, promoviendo la actividad de la HMG-CoA.
- **Glucagón y adrenalina inhiben** la actividad de la fosfatasa e inducen la actividad de la AMPK.
- Los esteroides inducen la degradación de HMG-CoA
- **HMG-CoA** es una **diana farmacológica** en el tratamiento de la hipercolesterolemia: Las **estatinas** son inhibidores de este enzima.



# Síntesis del colesterol: Regulación a nivel de proteína

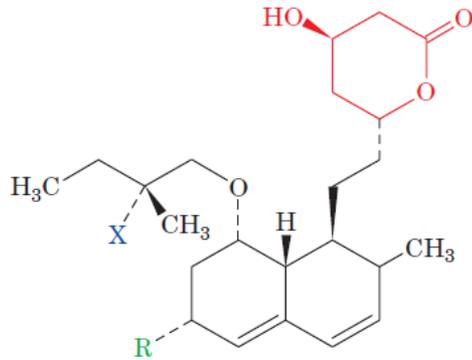


# Síntesis del colesterol: Regulación farmacológica, las estatinas

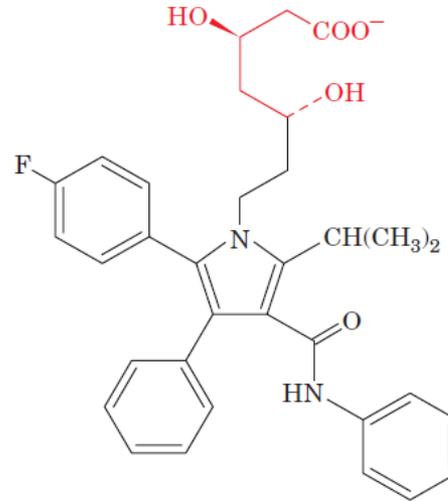
Las estatinas son compuestos análogos estructurales del HMG-CoA y se unen a la HMG-CoA reductasa, inhibiéndola.

Realizan una inhibición competitiva.

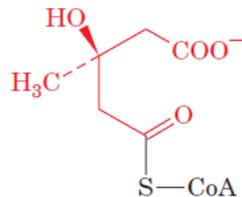
Sólo reducen los niveles de colesterol endógeno.



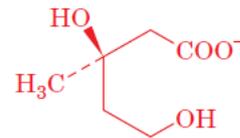
X = H    R = CH<sub>3</sub>    Lovastatin (Mevacor)  
 X = H    R = OH    Pravastatin (Pravachol)  
 X = CH<sub>3</sub>    R = CH<sub>3</sub>    Simvastatin (Zocor)



Atorvastatin (Lipitor)



HMG-CoA



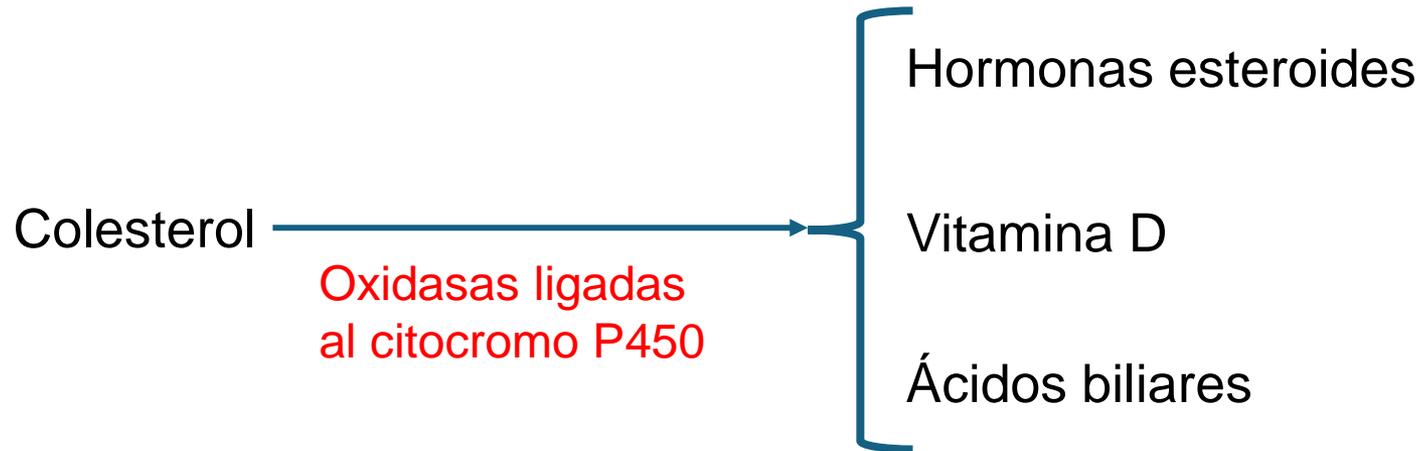
Mevalonate



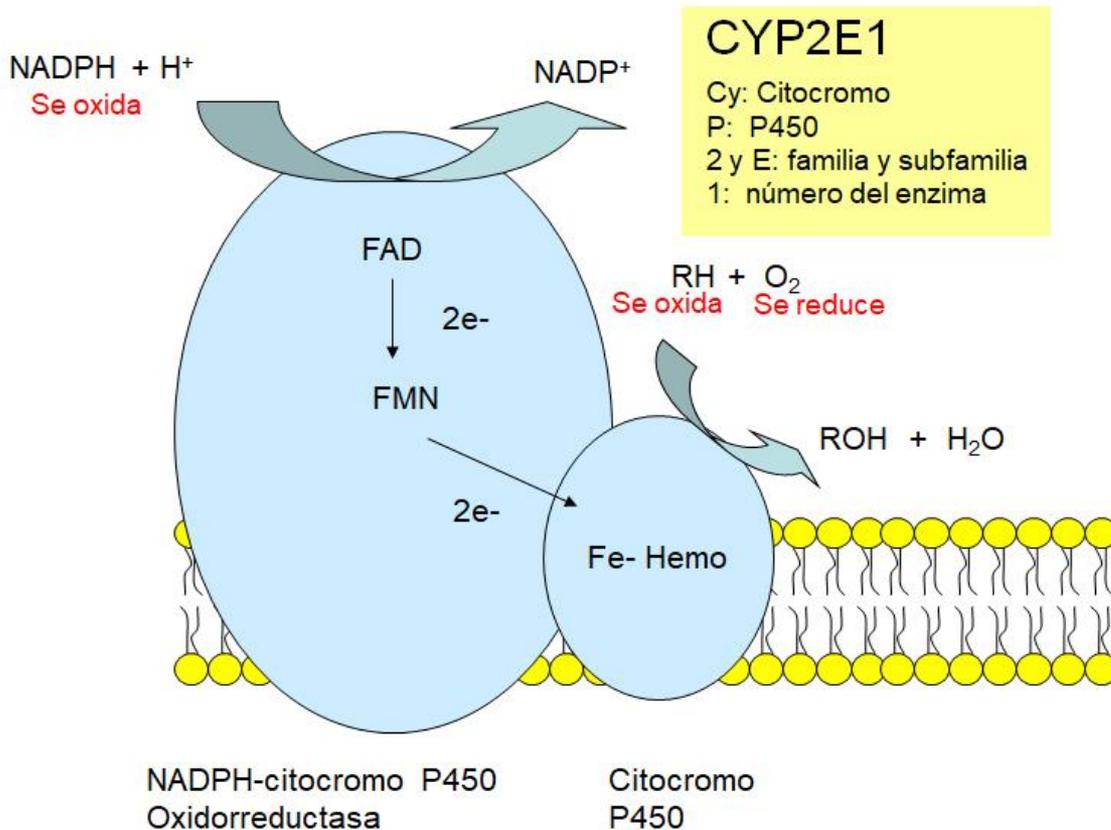
Pleurotus ostreatus, fuente de lovastatina  
 Imagen: Google imágenes

## Derivados de colesterol

El colesterol y su precursor el 7-dehidrocolesterol, son precursores de diversos compuestos con diferentes funciones.



# Oxidasas de función mixta ligadas al citocromo P450



Las enzimas asociadas al **Citocromo P450** son **oxidoreductasas** en las que un citocromo P450 participa en la transferencia de electrones: tienen dos subunidades. Una de ellas (con FAD y FMN) tiene actividad oxidoreductasa de **NADPH** y un citocromo P450 con un **Fe hemo** que participa también en la transferencia de electrones

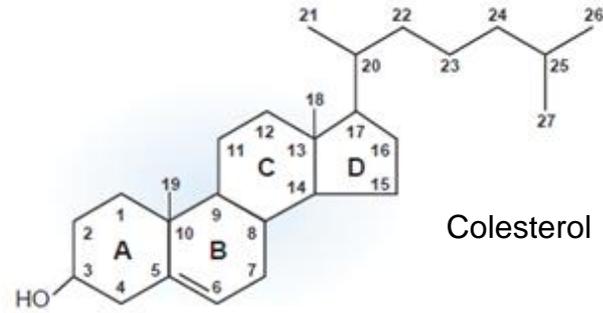
# Derivados del colesterol: Hormonas esteroideas

-Las hormonas esteroideas derivan de colesterol.

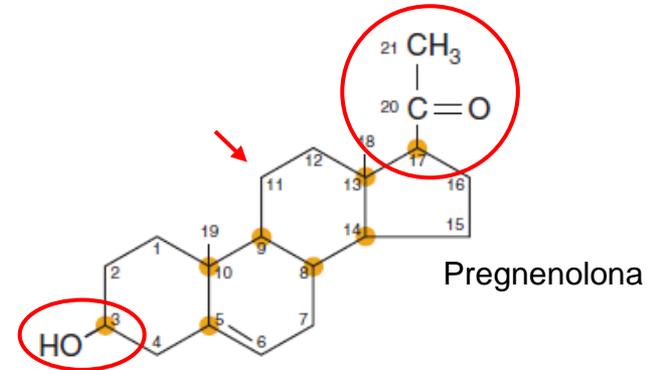
-Primero se sintetiza pregnenolona y después **progesterona**, que es el **precursor común**.

-Las diferentes hormonas se sintetizan en diversos tejidos.

-El anillo esteroideo se conserva. La principal modificación se da a nivel de la **cadena lateral del C17**.

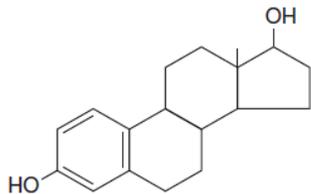


Colesterol



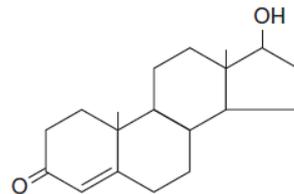
Pregnenolona

## Estructura básica de las hormonas esteroideas



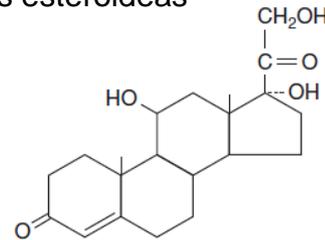
17β-D-Estradiol

Estrano (C18)



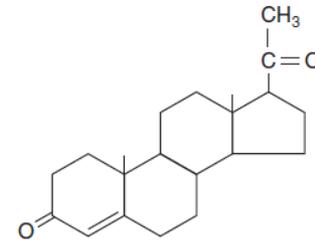
Testosterona

Androstano (C19)



Cortisol

Pregnano (C21)



Progesterona

# Derivados del colesterol: Hormonas esteroideas

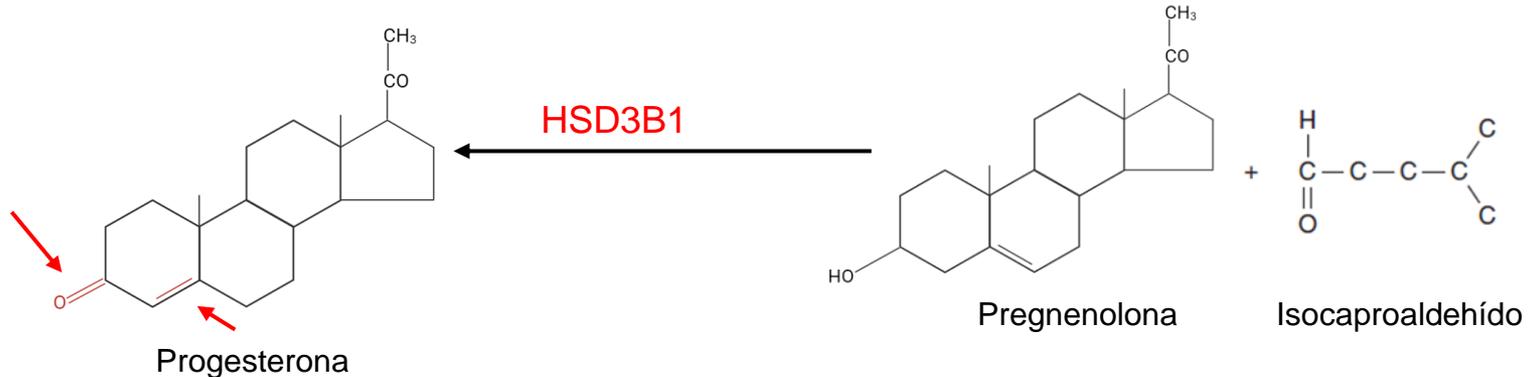
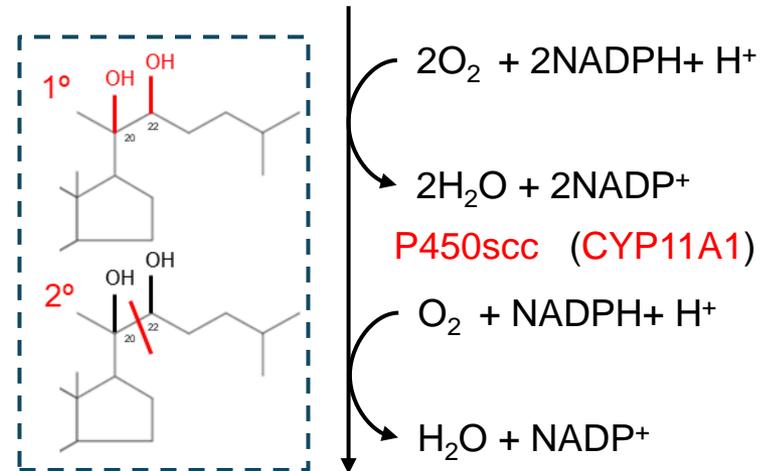
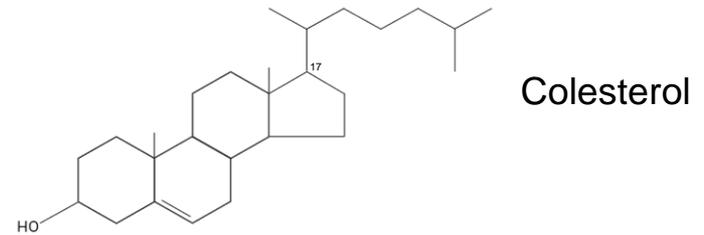
-El paso limitante es la síntesis de pregnenolona, es el enzima del p450, **CYP11A1** o **P450<sub>scc</sub>** (side chain-claveage).

-CYP11A1 es una **oxidasa de función mixta** o hidroxilasa.

-El paso a pregnenolona requiere de dos oxidaciones y el corte de la cadena lateral.

-La síntesis de progesterona se da en la **mitocondria** por el complejo 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (**HSD3B1**).

-Requiere el paso de hidroxilo a cetona y la isomerización del doble enlace desde C5 a C4.



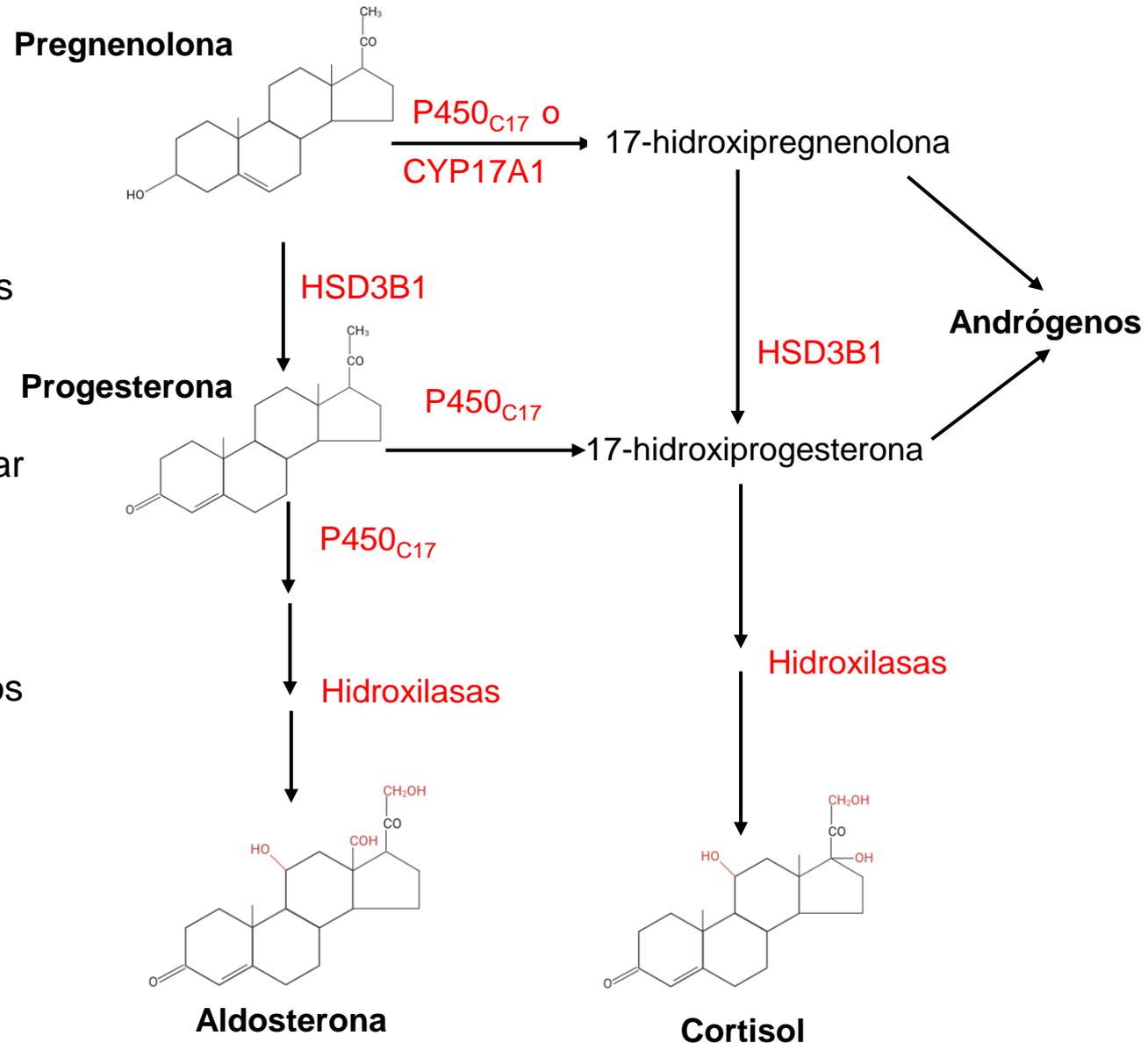
# Derivados del colesterol: Hormonas esteroideas, glucocorticoides y mineralocorticoides

- Se da en las glándulas suprarrenales.

- La síntesis requiere enzimas del retículo endoplasmático liso y de la mitocondria.

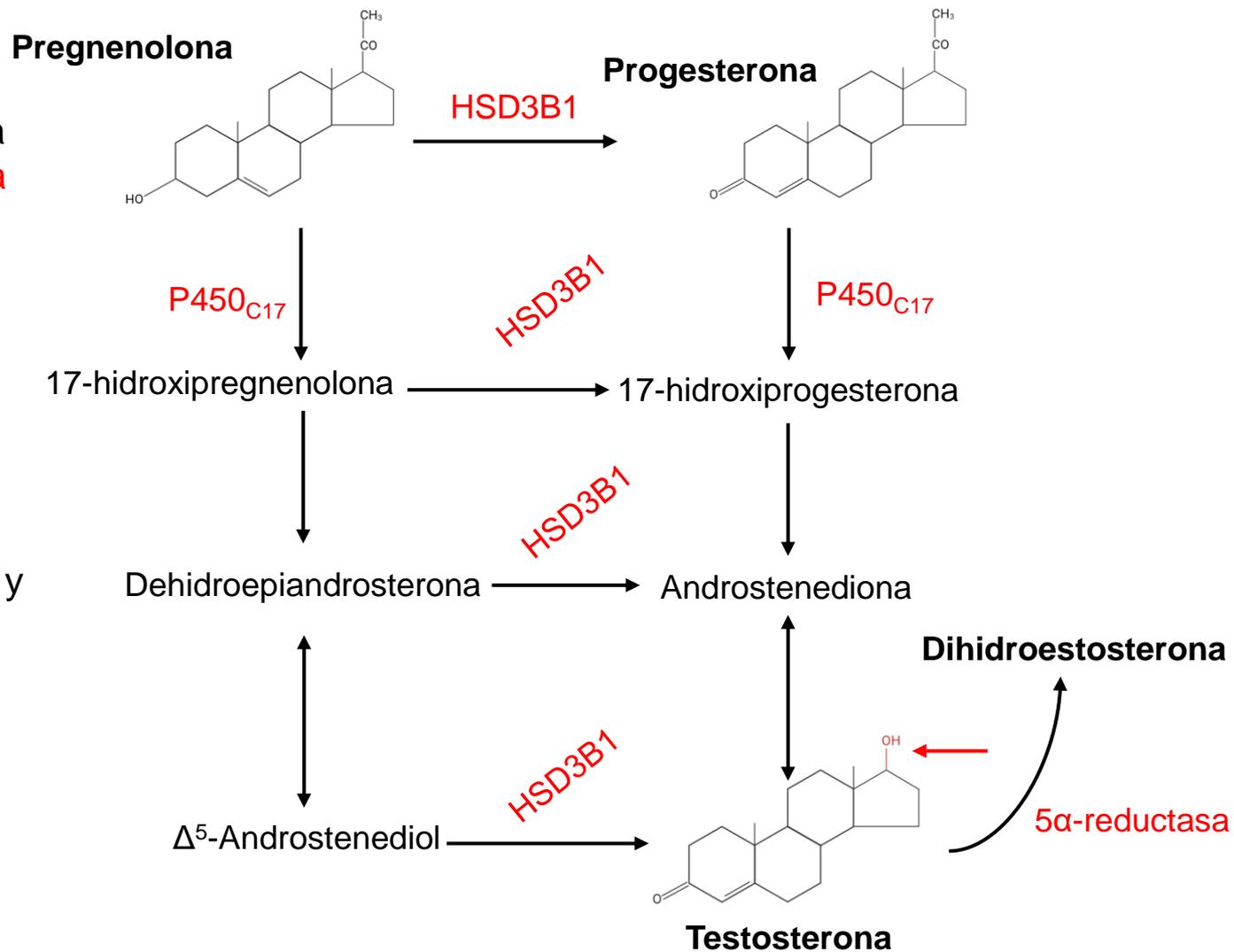
- El cortisol se puede sintetizar de forma alternativa a la ruta de la progesterona.

- Los niveles de 17-hidroxipregnenolona son bajos en adultos, pero altos en adolescentes.



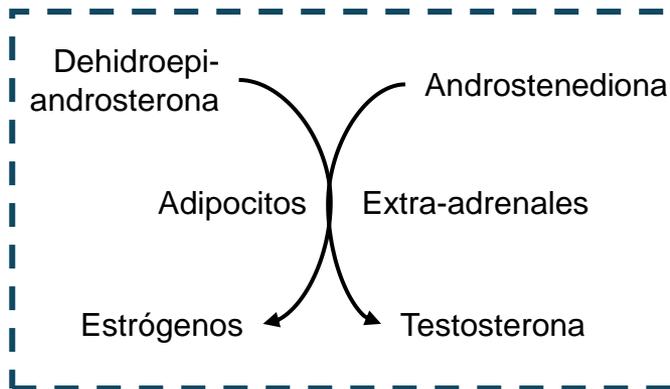
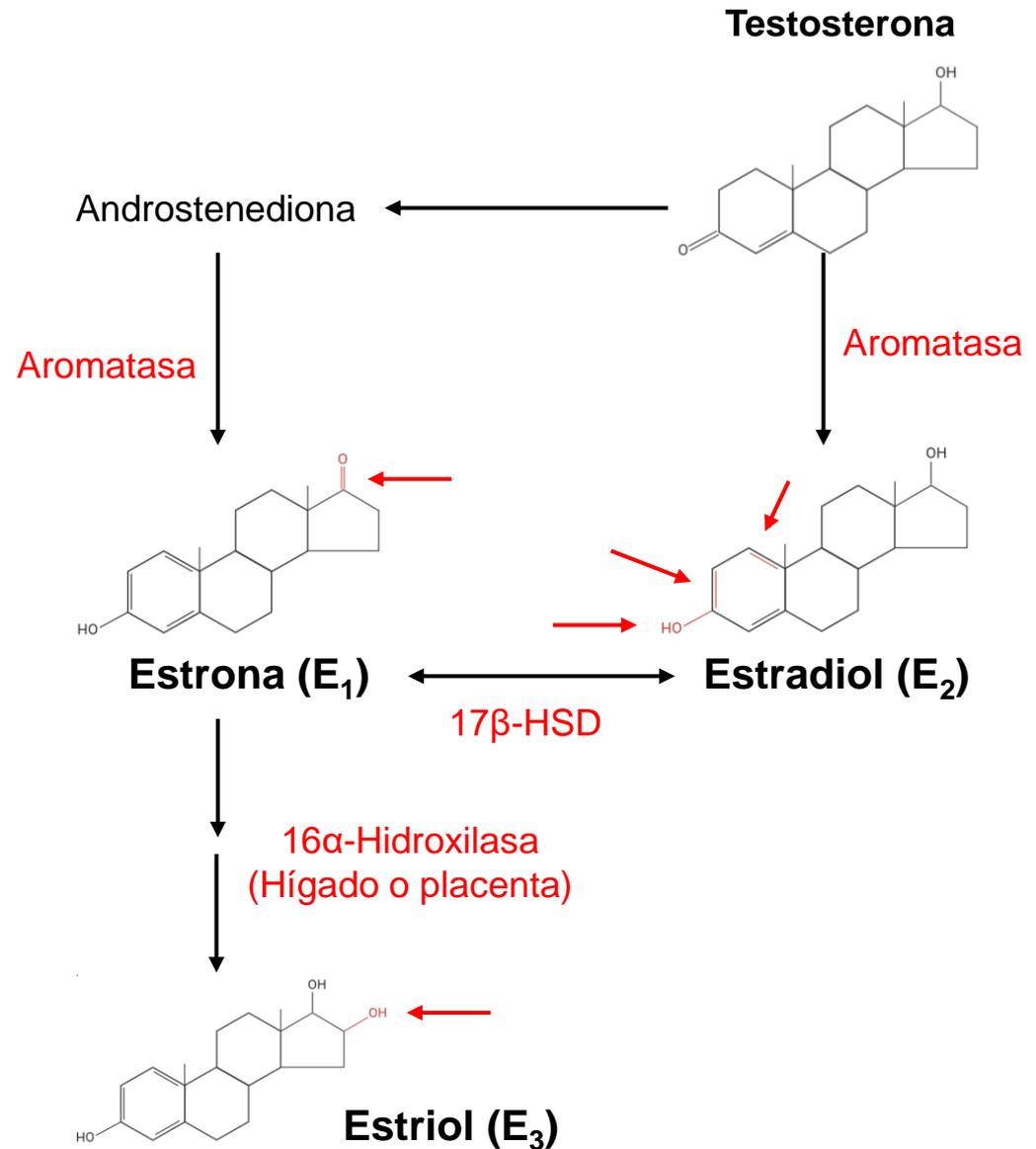
# Derivados del colesterol: Hormonas esteroideas, andrógenos y estrógenos

- 2 rutas, aunque la de la **17-hidroxipregnenolona** es más usada por el organismo.
- La **HSD3B1**, puede interconvertir los intermediarios de las 2 rutas.
- **HSD3B1**, la **CYP17A1** y la **5 $\alpha$ -reductasa** son dianas terapéuticas en cáncer.



# Derivados del colesterol: Hormonas esteroideas, andrógenos y estrógenos

- La síntesis de estrógenos depende del complejo de la **aromatasa (CYP19A1)**.
- La **monoxigenasa del complejo** lleva a cabo las hidroxilaciones con gasto similar a la de la CYP11A1.
- La síntesis de androstenediona y de dehidroepiandrosterona se da en las suprarrenales, pero la conversión a testosterona y/o estrógenos, en otros tejidos.



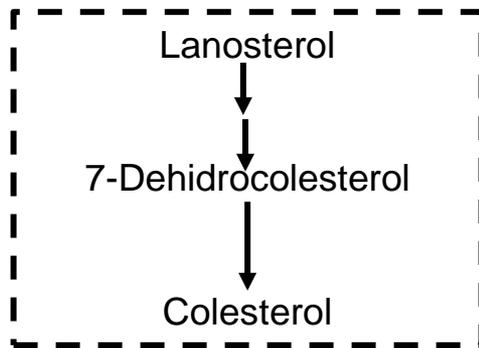
# Derivados del "colesterol": Vitamina D

-La forma activa de la vitamina D es el **1,25(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>**. La vitamina D no es la vitamina, es uno de los precursores y el 25[OH]-D<sub>3</sub> es un agonista débil.

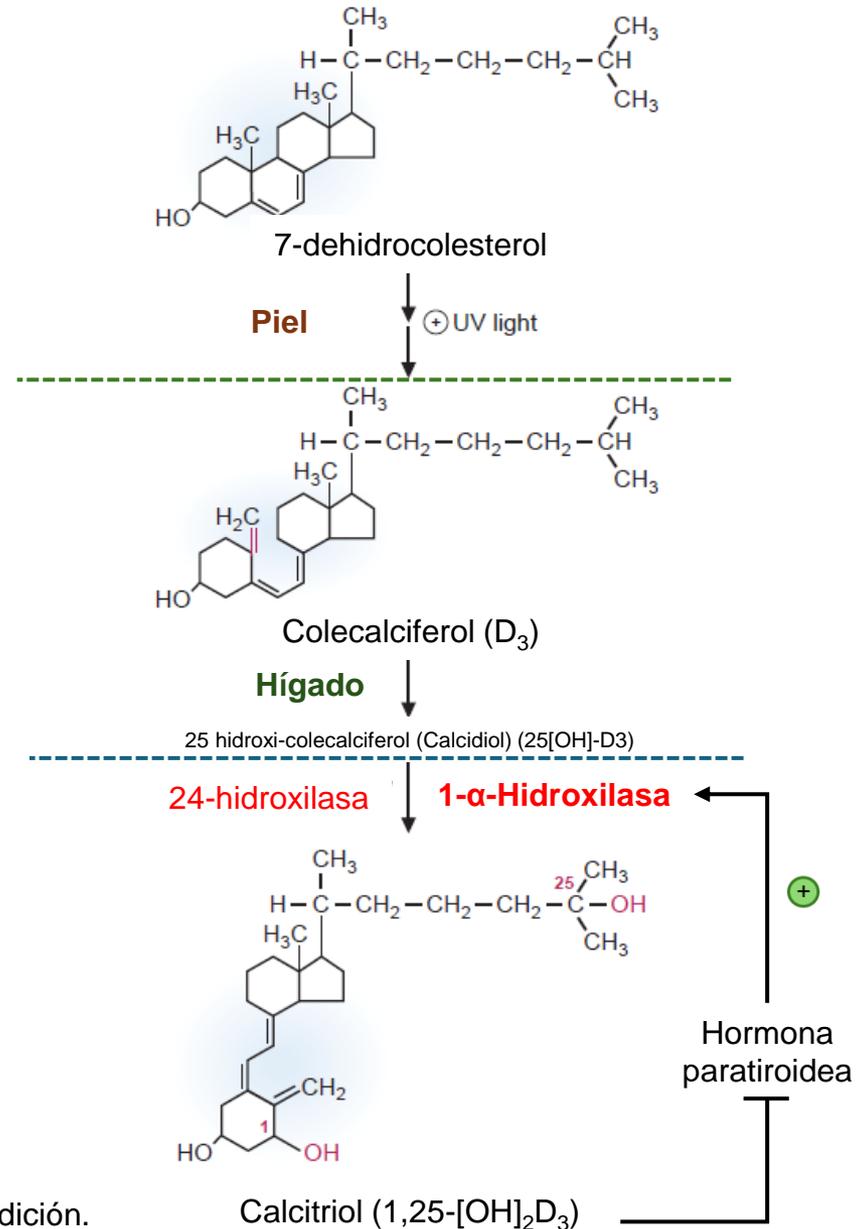
-Se sintetiza del precursor directo del colesterol, **7-dehidrocolesterol**.

-Requiere de tres tejidos: Piel  
Hígado  
Riñón

-En la piel no hay paso enzimático, la ruptura del anillo esteroideo se da por efecto de la luz ultravioleta.

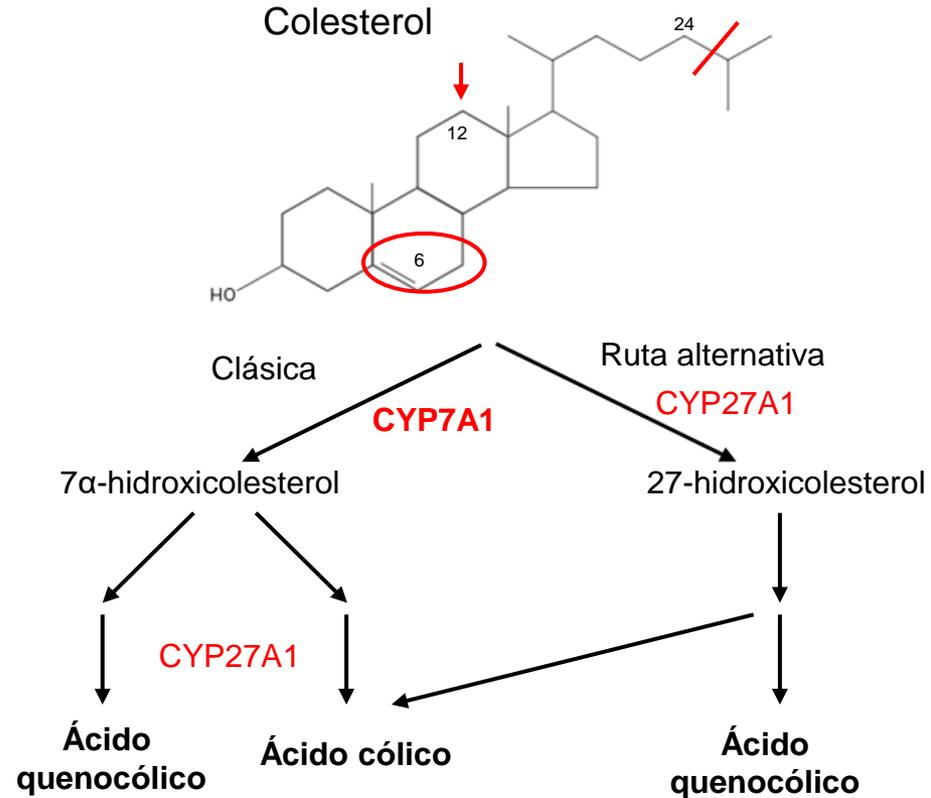


Modificado de Mark's, Basic Medical Biochemistry 4<sup>o</sup> edición.



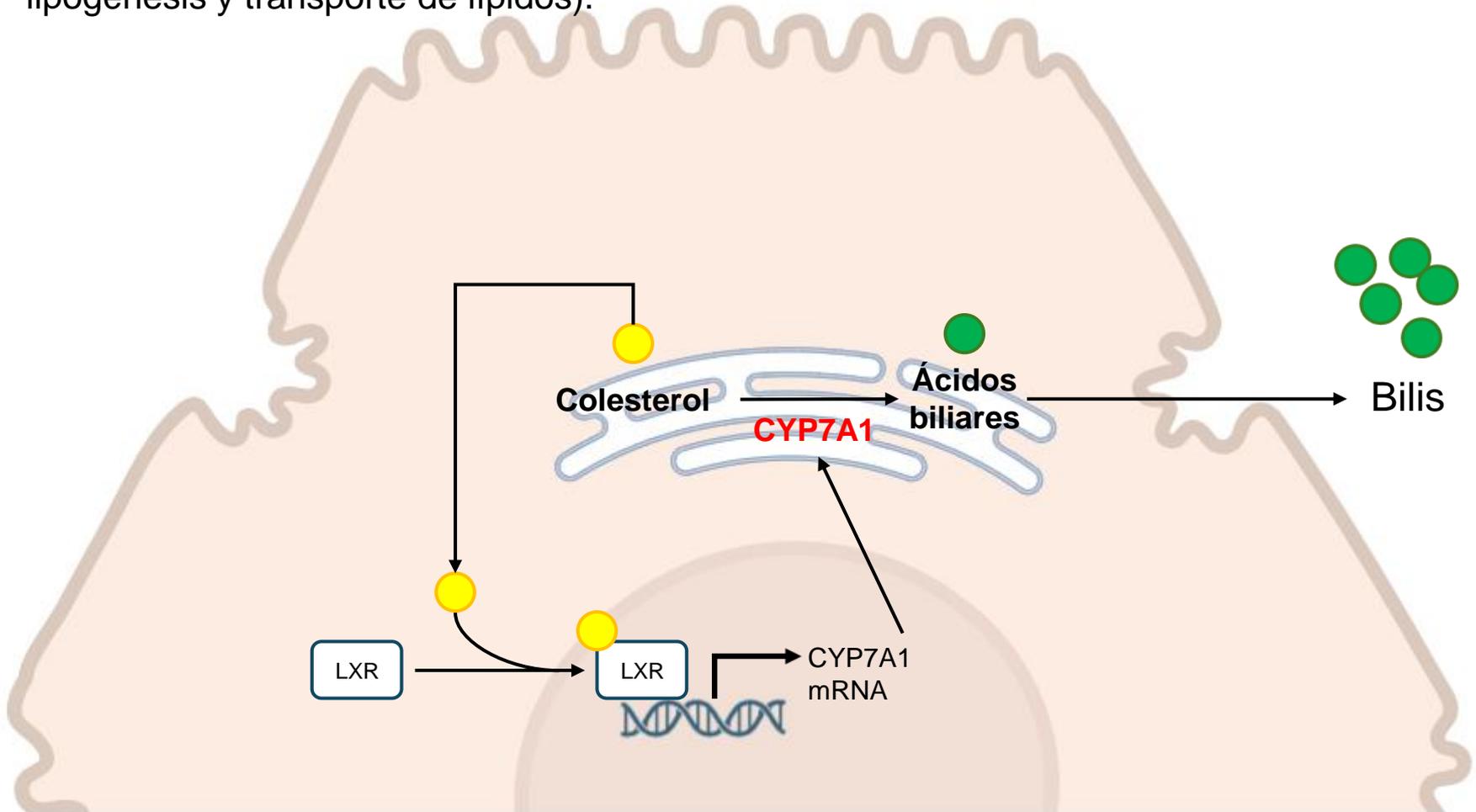
## Derivados del colesterol: Sales o ácidos biliares

- La **bilis** es la principal forma de **eliminación de colesterol**. Contiene sales biliares y colesterol.
- Sales o ácidos ya que en el intestino están ionizados y en la bilis en forma de sal.
- Dos rutas de síntesis, la clásica y la alternativa, dan lugar a los ácidos biliares primarios.
- Las bacterias procesan los ácidos primarios para dar lugar a los secundarios y terciarios.
- El principal punto de regulación de la **síntesis** de ácidos biliares está a nivel de la transcripción de **CYP7A1**.



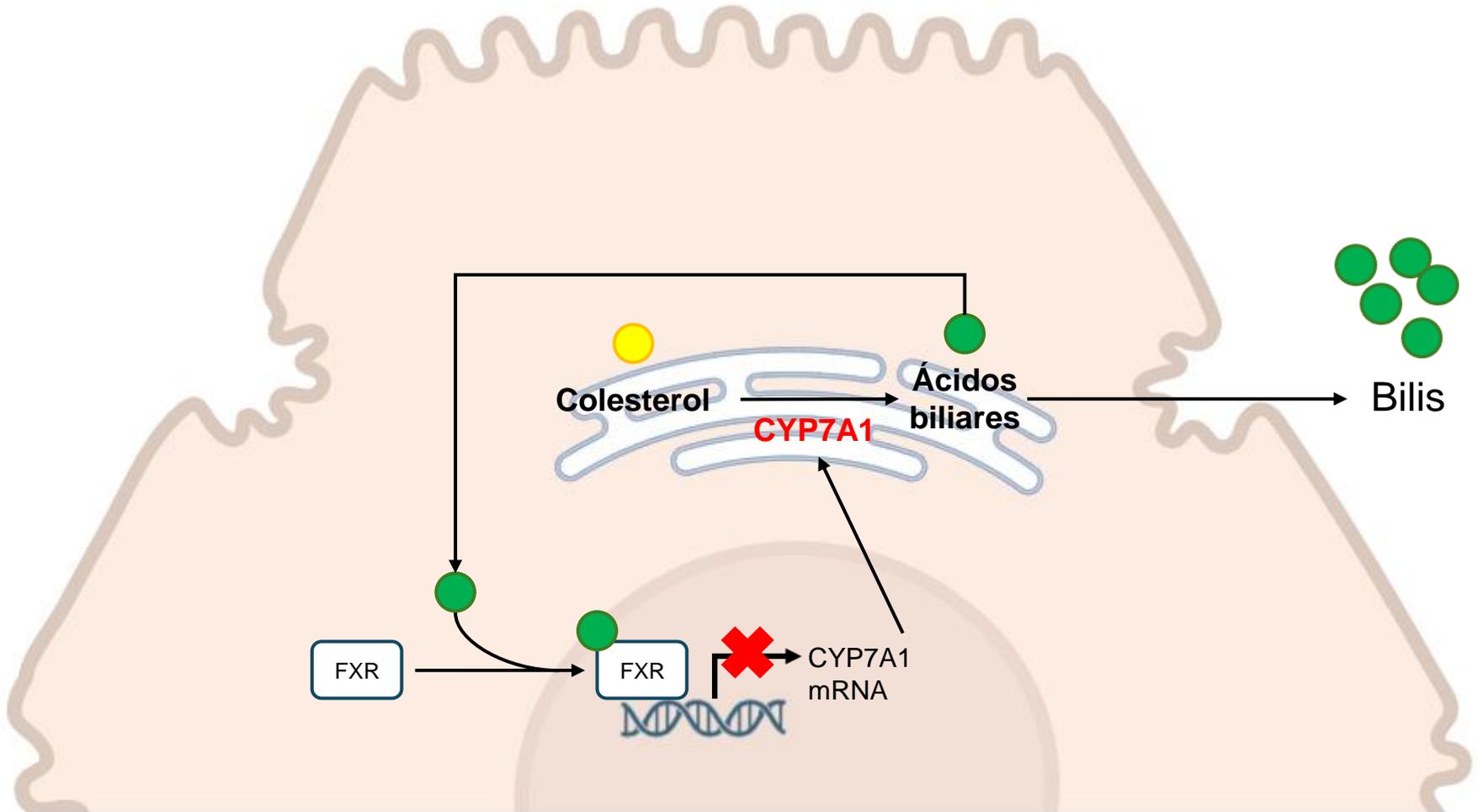
## Derivados del colesterol: Control de la síntesis de ácidos biliares

- El colesterol y los oxisteroles (productos de oxidación del colesterol) inducen la translocación de LXR (Receptor X del hígado).
- LXR (en dímero con RXR) induce la expresión de CYP7A1 (y de genes asociados a la lipogénesis y transporte de lípidos).



## Derivados del colesterol: Control de la síntesis de ácidos biliares

- Los ácidos biliares inducen la translocación nuclear de FXR (Receptor X de farnesoides).
- FXR reprime la expresión de CYP7A1.

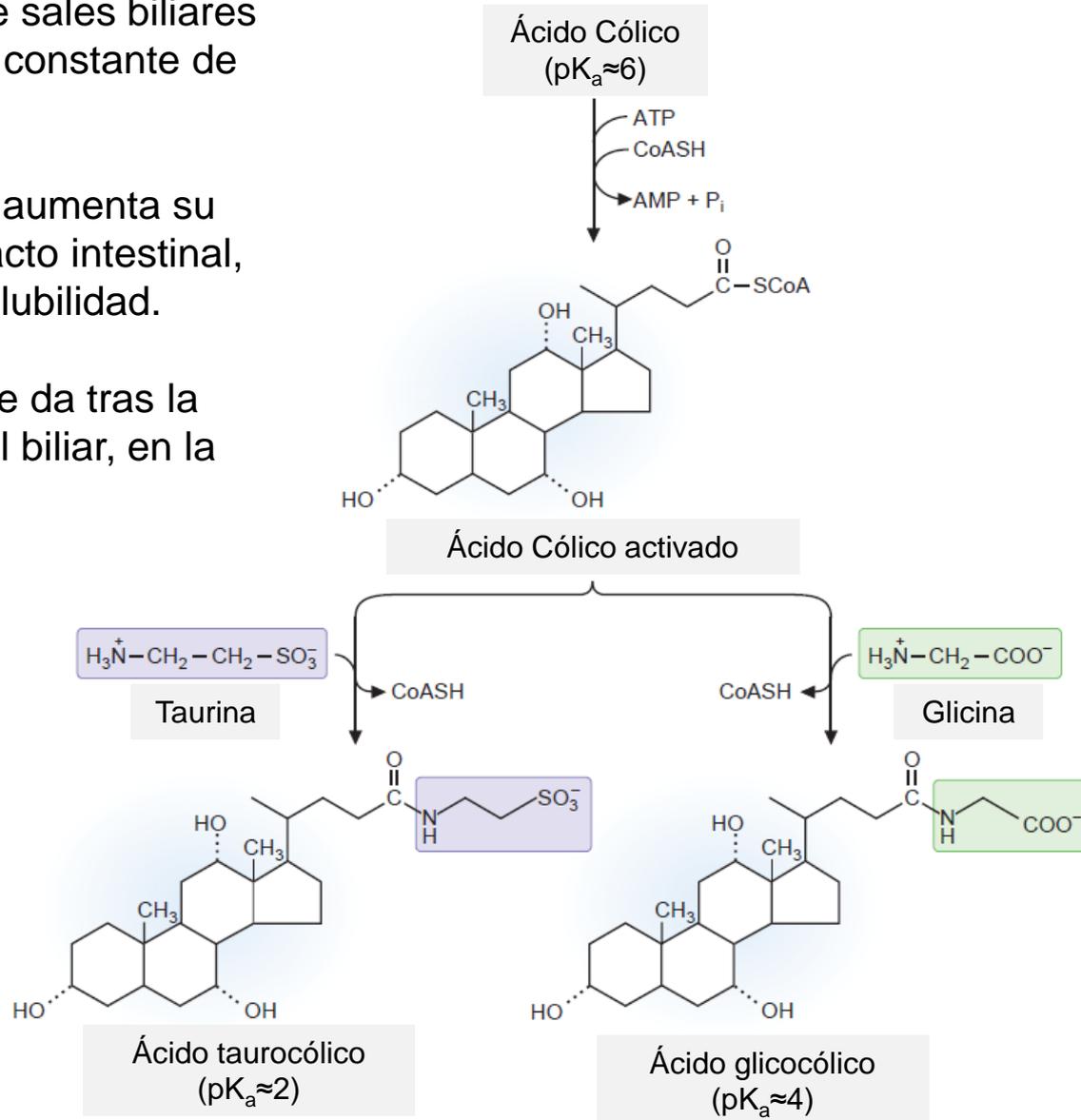


# Derivados del colesterol: Conjugación de ácidos biliares

-La conjugación de sales biliares permite reducir su constante de disociación ( $pK_a$ ).

-La bajada de  $pK_a$  aumenta su ionización en el tracto intestinal, aumentando su solubilidad.

- La conjugación se da tras la activación de la sal biliar, en la cola de la misma.

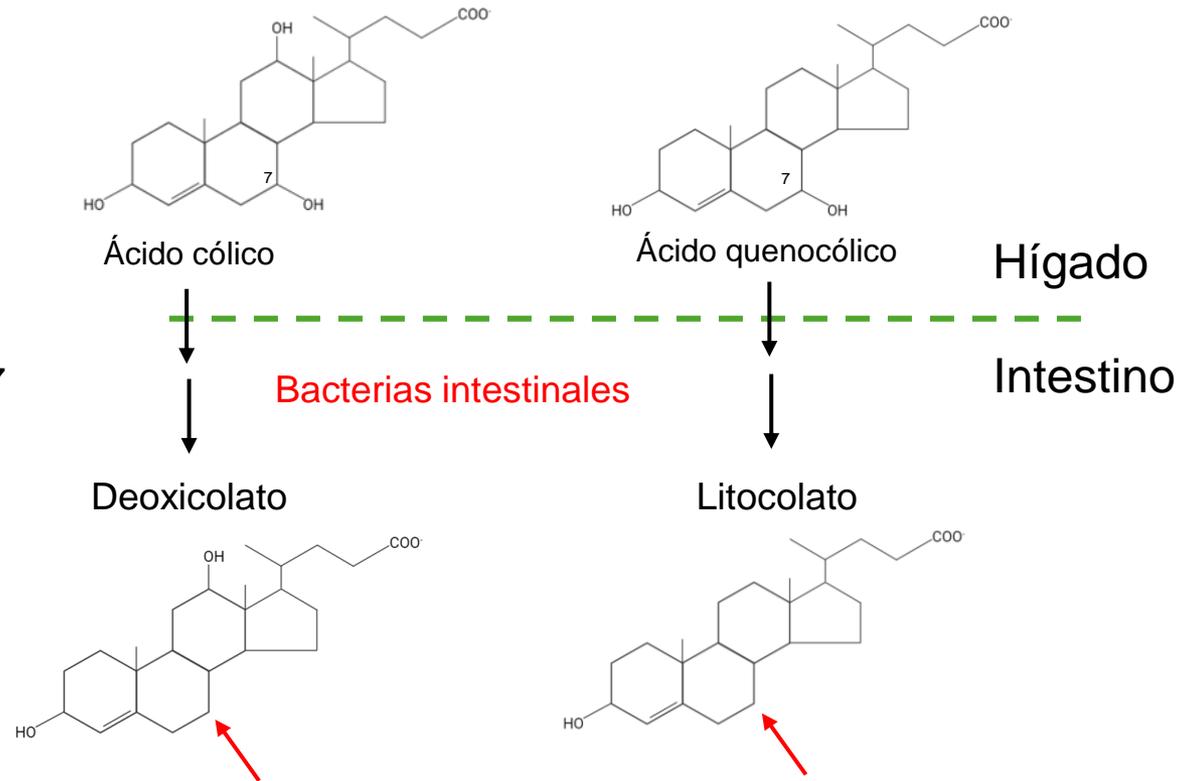


# Derivados del colesterol: Sales o ácidos biliares secundarios

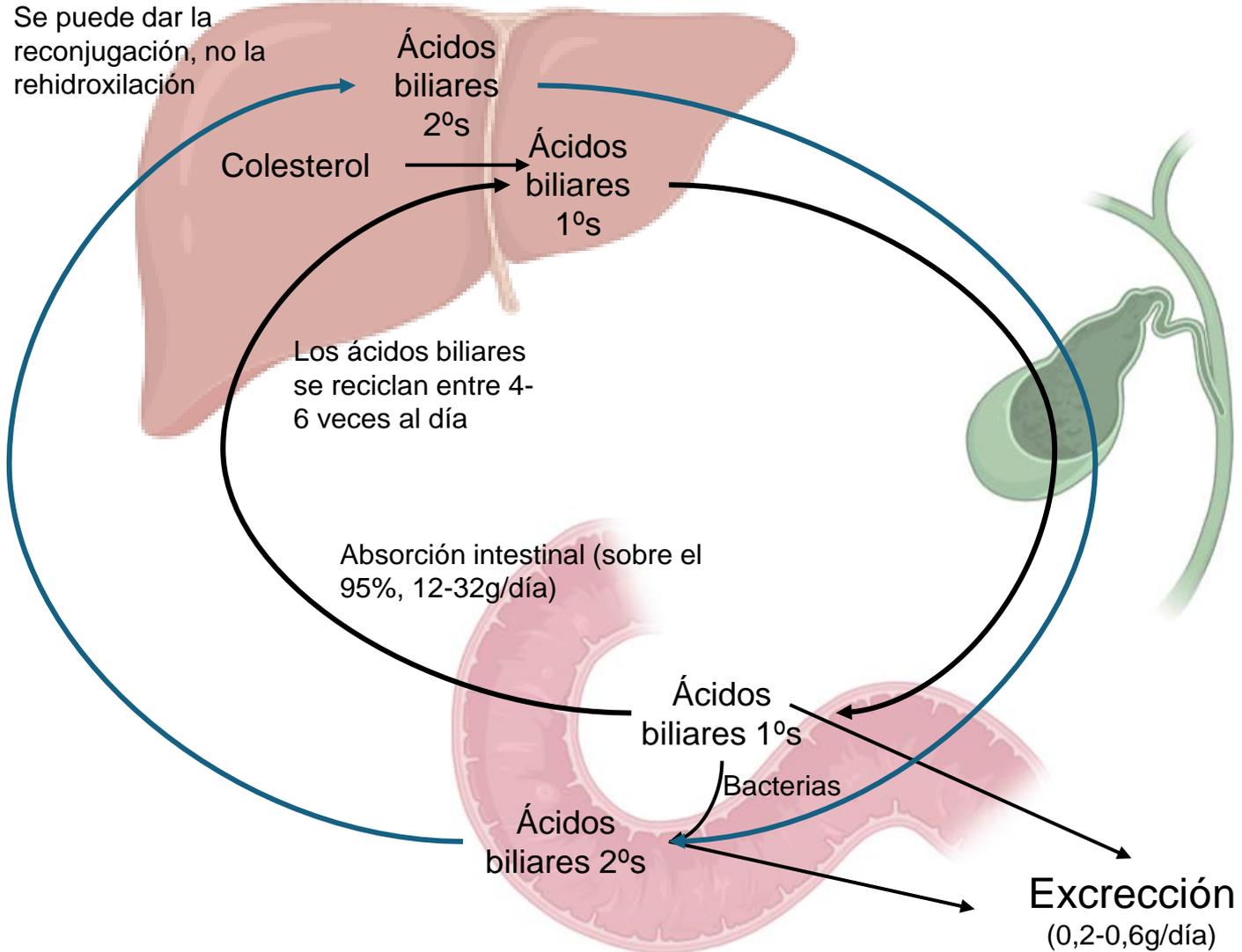
-Las **bacterias** intestinales procesan los ácidos biliares.

-Llevan a cabo la desconjugación y **deshidroxilación** de los ácidos primarios, dando lugar a los secundarios.

-La deshidroxilación se da en el C7 y es **irreversible**.



# Derivados del colesterol: Tráfico de los ácidos biliares

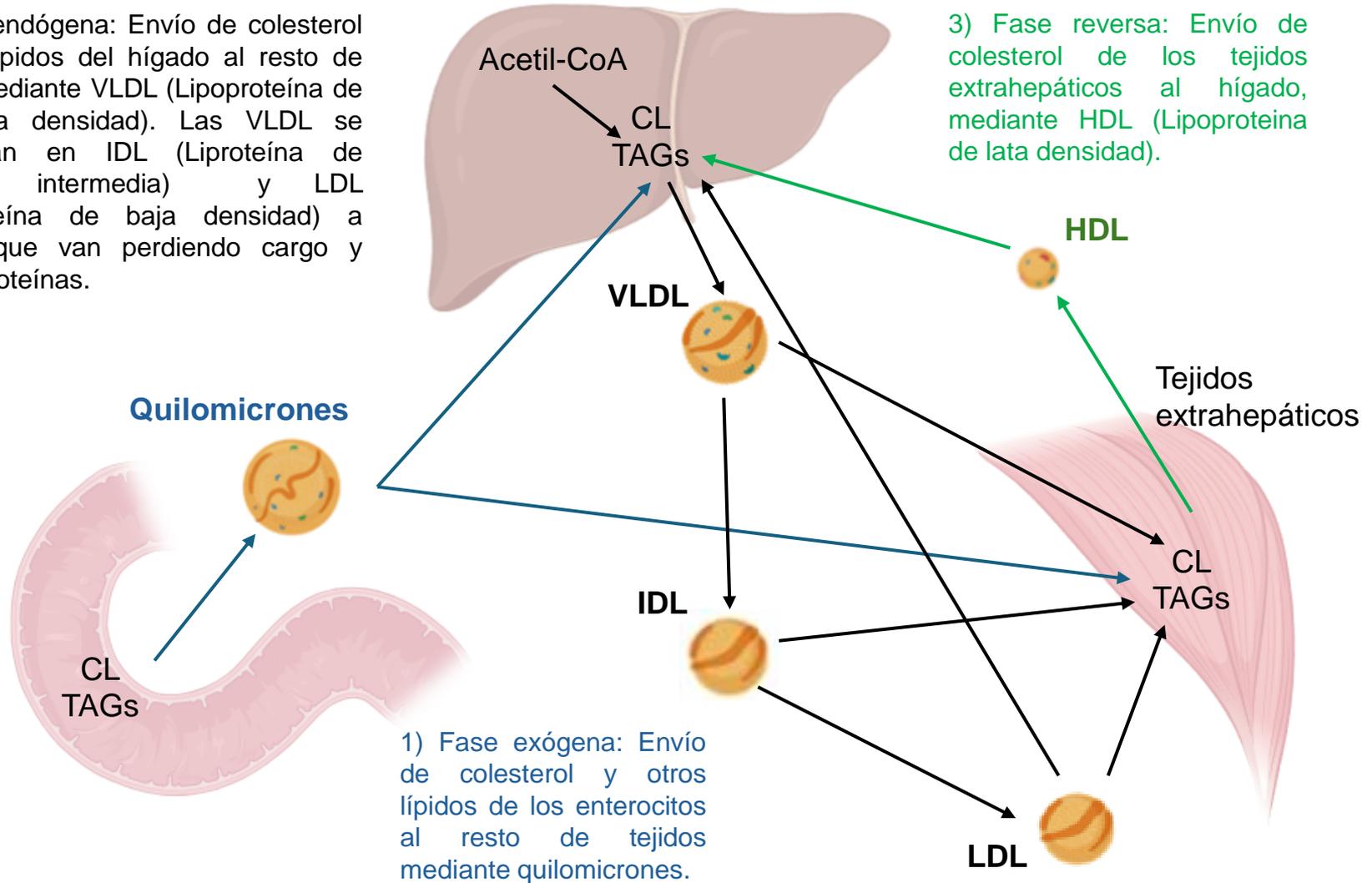


# Transporte de lípidos

# Transporte de lípidos: Visión general

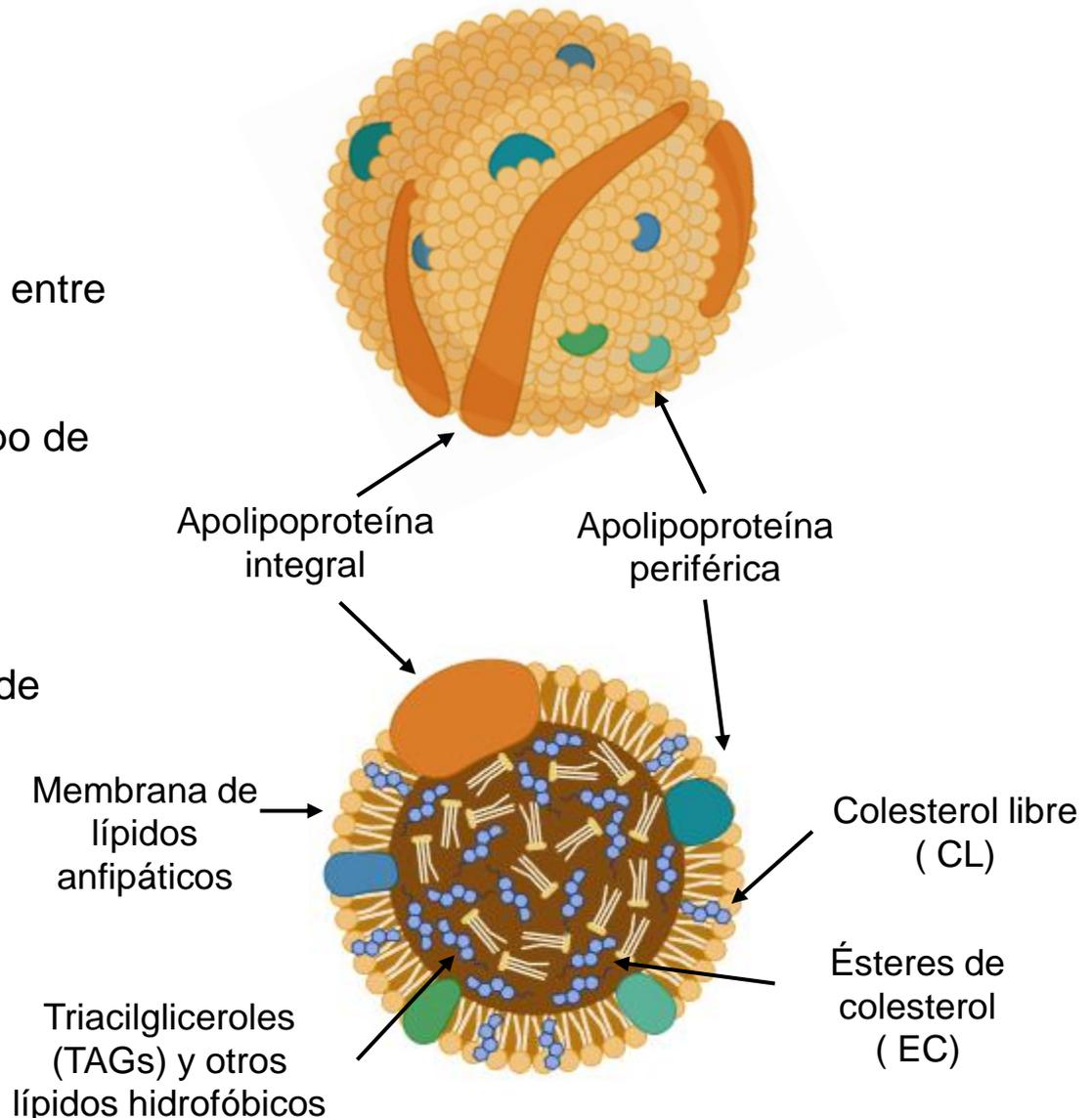
2) Fase endógena: Envío de colesterol y otros lípidos del hígado al resto de tejidos mediante VLDL (Lipoproteína de muy baja densidad). Las VLDL se convertirán en IDL (Lipoproteína de densidad intermedia) y LDL (Lipoproteína de baja densidad) a medida que van perdiendo carga y apolipoproteínas.

3) Fase reversa: Envío de colesterol de los tejidos extrahepáticos al hígado, mediante HDL (Lipoproteína de alta densidad).

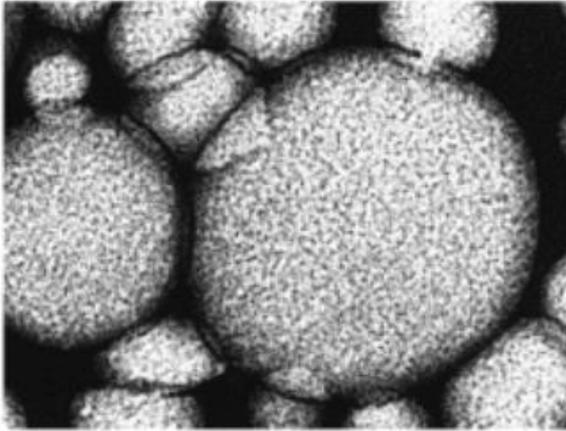


# Transporte de lípidos: Apolipoproteínas y lipoproteínas

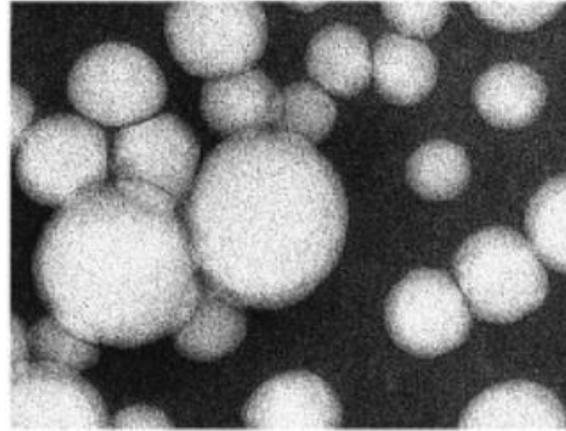
- Las **apolipoproteínas** son proteínas anfipáticas.
- Su función es el **transporte de lípidos** entre tejidos.
- El tipo de apolipoproteínas definen el tipo de lipoproteína y el destino de los lípidos.
- Las **lipoproteínas** son complejos macromoleculares, compuestos por **apolipoproteínas** y diversas especies de **lípidos**.



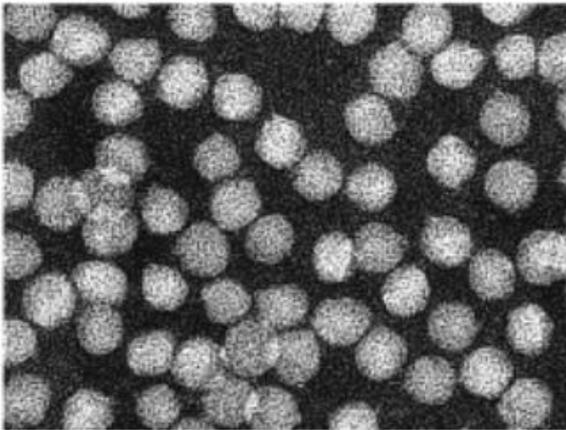
# Transporte de lípidos: Lipoproteínas



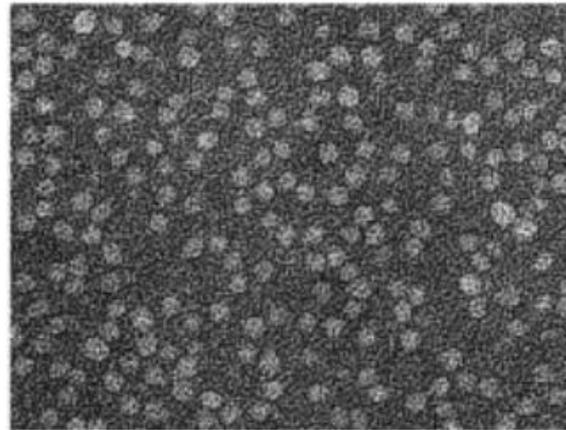
Quilomicrones (hasta 500 nm de diámetro)



VLDL (28-70 nm de diámetro)



LDL (20-25 nm de diámetro)



HDL (8-11 nm de diámetro)

## Transporte de lípidos: Lipoproteínas

Clase	Composición	Diámetro (nm)	Origen y función	Apolipoproteínas principales
Quilomicrones	90% TAG	Hasta 500	Transporte de los TAG de la dieta.	A-I, A-II, B-48 C-I, C-II, C-III E
Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)	65% TAG	28-70	Transporte de los TAG sintetizados en el hígado.	B-100 C-I, C-II, C-III E
Lipoproteínas de densidad intermedia (IDL)	35% Fosfolípidos 25% Colesterol	25-27	Formadas por la digestión parcial de VLDL. Precursores de LDL.	B-100, C-III E
Lipoproteínas de baja densidad (LDL)	50% Colesterol 25% Proteína	20-25	Formadas por digestión de IDL. Transporta colesterol a los tejidos periféricos.	B-100
Lipoproteínas de alta densidad (HDL)	55% Proteínas 25% Fosfolípidos	8-11	Transporte reverso de colesterol. Intercambio de apolipoproteínas y ésteres de colesterol con QM y VLDL.	A-I, A-II, C-I, C-II, C-III, D, E

## Principales apolipoproteínas

Apolipoproteína	Masa molecular	Función
ApoAI	28.000	Activa LCAT
ApoB	513.000	Se une al receptor de LDL
ApoCII	8.800	Activa LPL
ApoCIII	8.700	Inhibe LPL
ApoE	34.000	Se une al LDLr y a LRP1

## 1) Receptor de LDL o LDLR

- Alta concentración en hígado, pero se expresa en la mayoría de células.
- Para quilomicrones, IDL y LDL. Reconoce APOB100 y APOE.
- Regulable y saturable. SREBP induce su expresión.

## 2) Receptor de HDL o SR-B1 (Scavenger)

- Hígado y tejidos esteroideogénicos.
- Para HDLs y remanentes. Reconoce APOAI.
- No produce endocitosis.

## 3) Receptor de APOE o APOER o LRP1

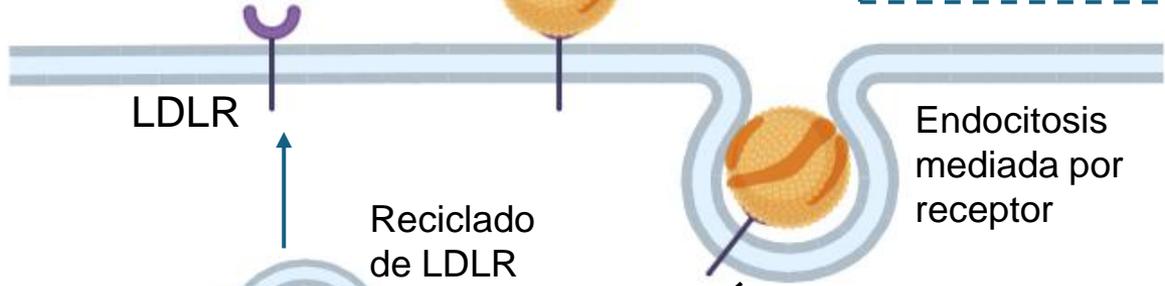
- Hígado.
- Para quilomicrones e IDL. Reconoce APOE<sub>3</sub>.
- Mayor afinidad para quilomicrones que LDLR.

# Receptores de lipoproteínas y endocitosis

LDL



Los receptores reconocen apolipoproteínas específicas. Esto activa un proceso de endocitosis, retirando la lipoproteína de la circulación.



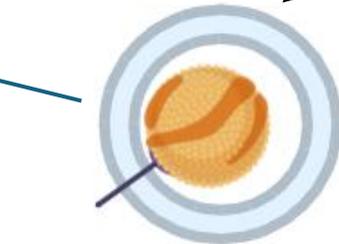
Reciclado de LDLR

Vesículas o gotas ricas en ésteres de colesterol

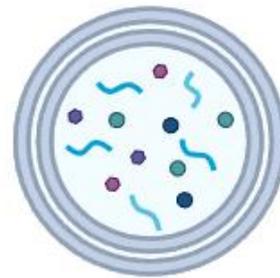


ACAT Niveles altos de colesterol

El receptor se recicla, volviendo a la membrana. La lipoproteína se digiere en los lisosomas. El exceso de colesterol libre se esterifica y almacena en vesículas y/o gotas de grasa para evitar efectos tóxicos.



Lisosoma



Colesterol (CL)

Aminoácidos (aa.)

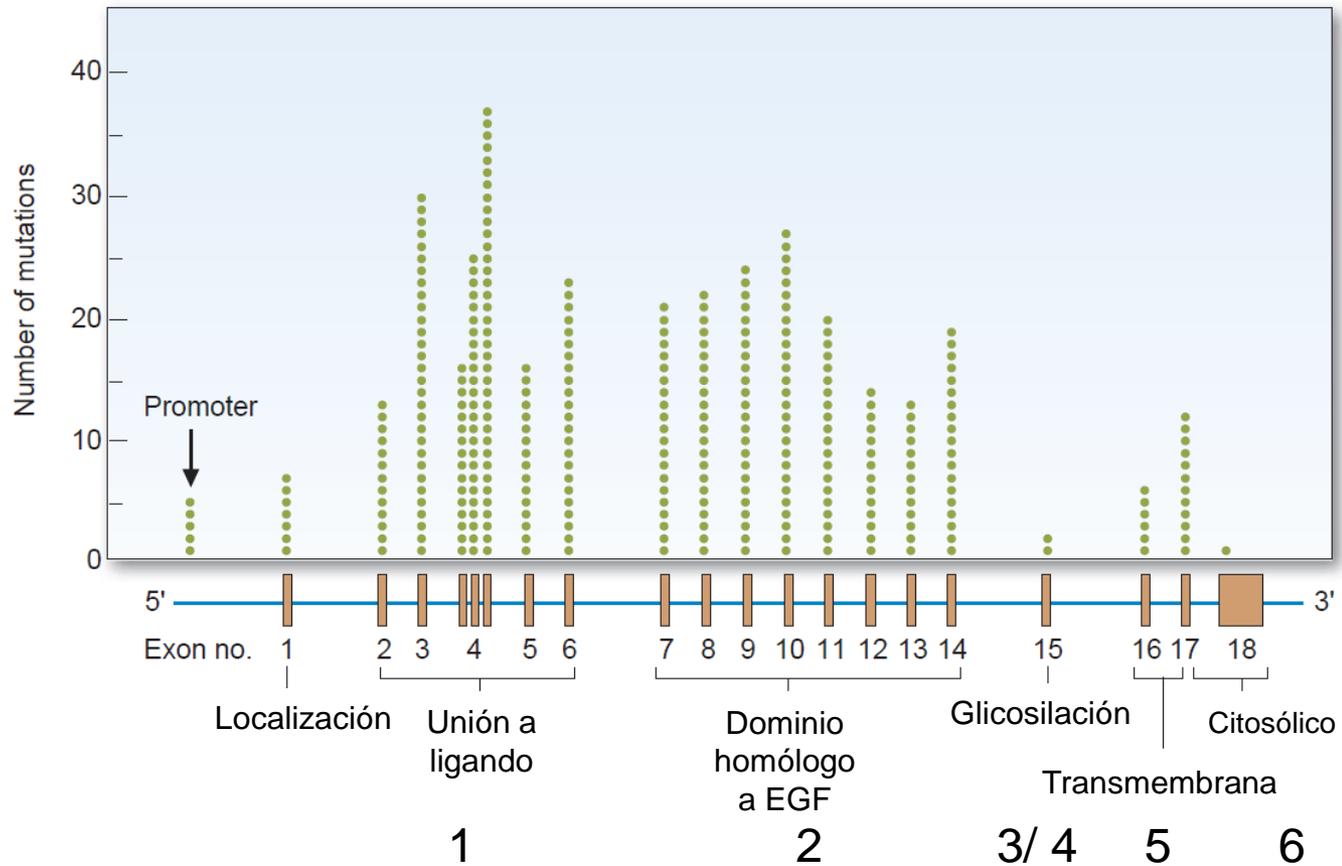
Ácidos grasos libres (FFAs)

# LDLR y la hipercolesterolemia familiar

Las mutaciones en el gen de LDLR pueden dar lugar a un receptor deficiente, lo que se ha asociado con niveles altos de colesterol e hipercolesterolemia familiar (FH).

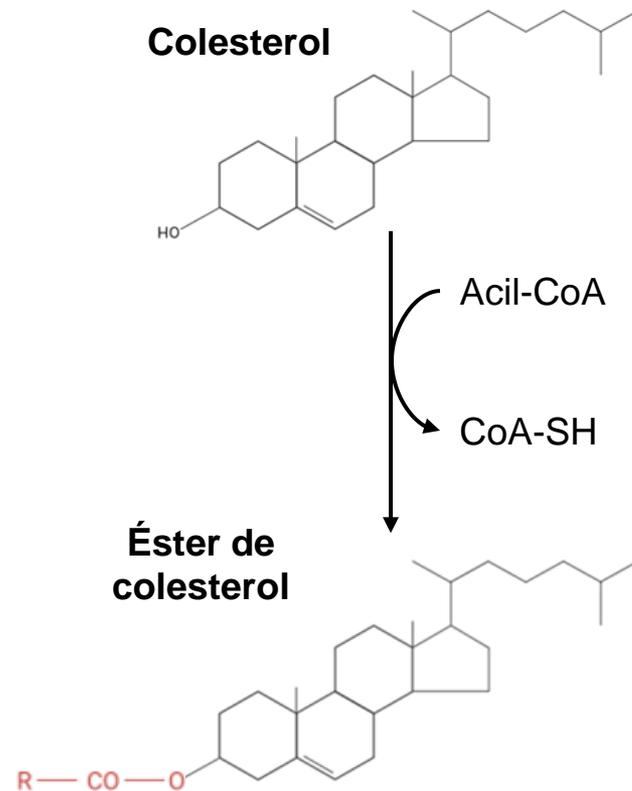
Existen multitud de mutaciones que afectan a diferentes aspectos de la proteína desde su afinidad, capacidad de inducir endocitosis, a sus niveles o su capacidad para ser reciclada.

Mutaciones de menos de 25nuc. asociadas a la Hipercolesterolemia Familiar en LDLR

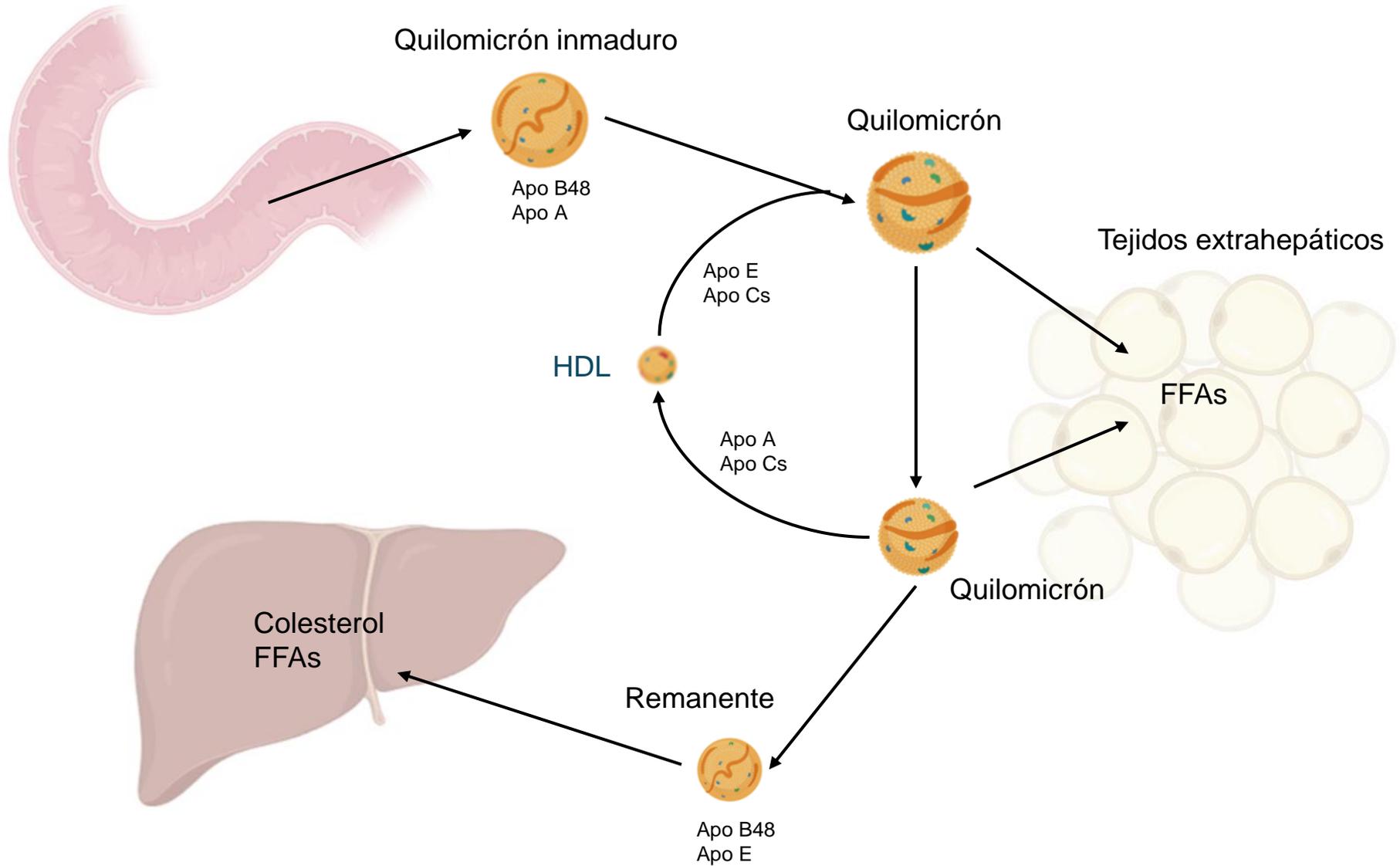


# Ésteres de colesterol

- El colesterol se puede esterificar con ácidos grasos.
- Se generan a partir de colesterol y un ácido graso activado.
- Los enzimas encargados son la Lecitin(o fosfatidilcolina) colesterol acil transferasa (**LCAT**) y la Acil-CoA colesterol acil transferasa (**ACAT1 y ACAT2**).
- Los ésteres obtenidos se emplean para el transporte de colesterol entre tejidos.

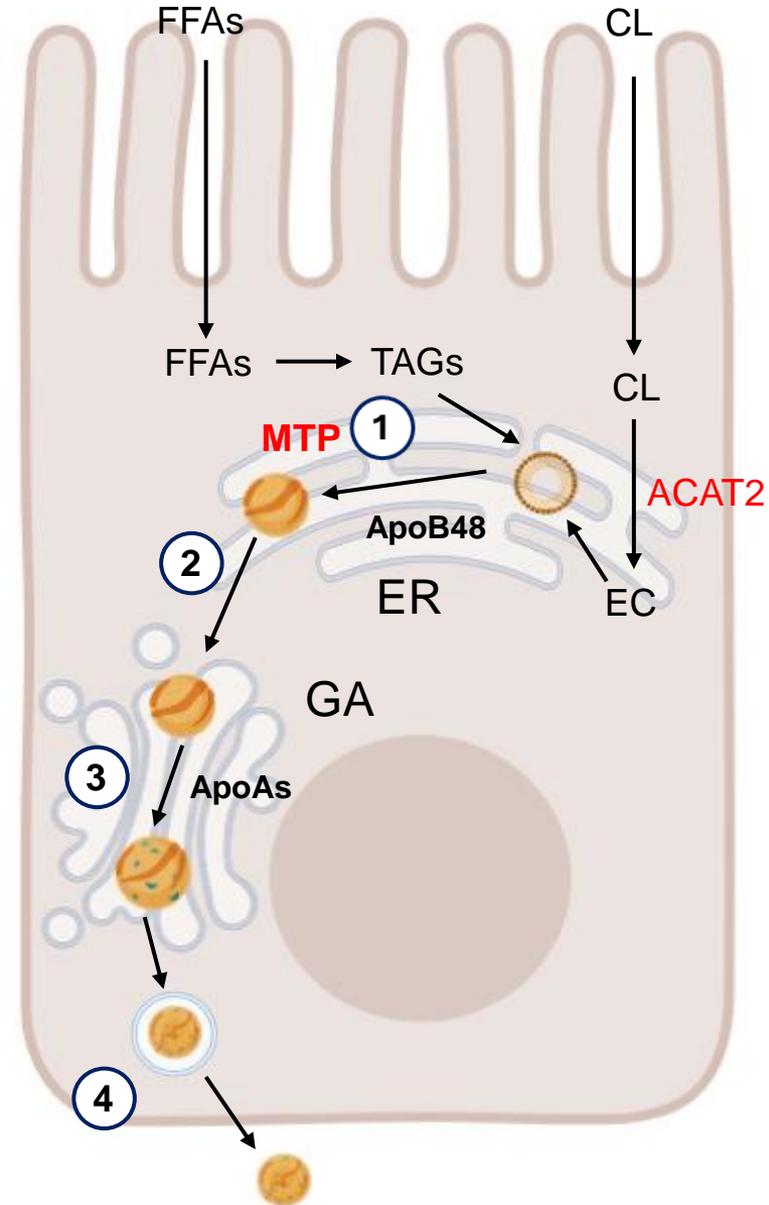
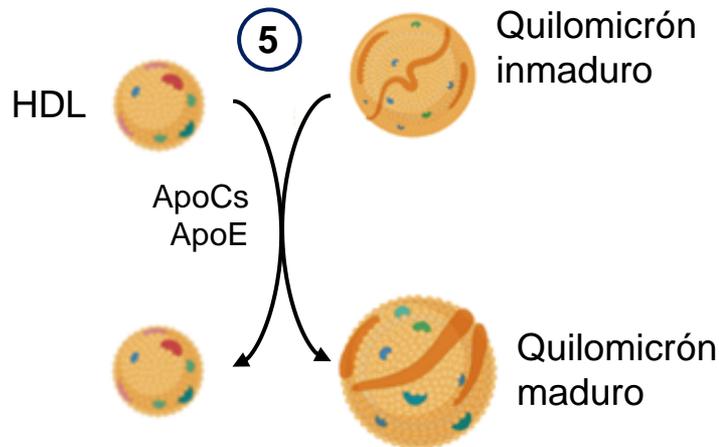


# Transporte exógeno o de la dieta: Quilomicrones, visión general



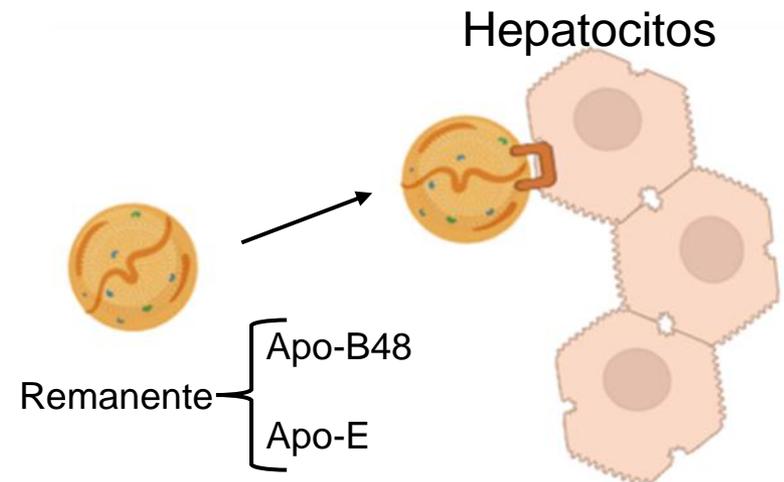
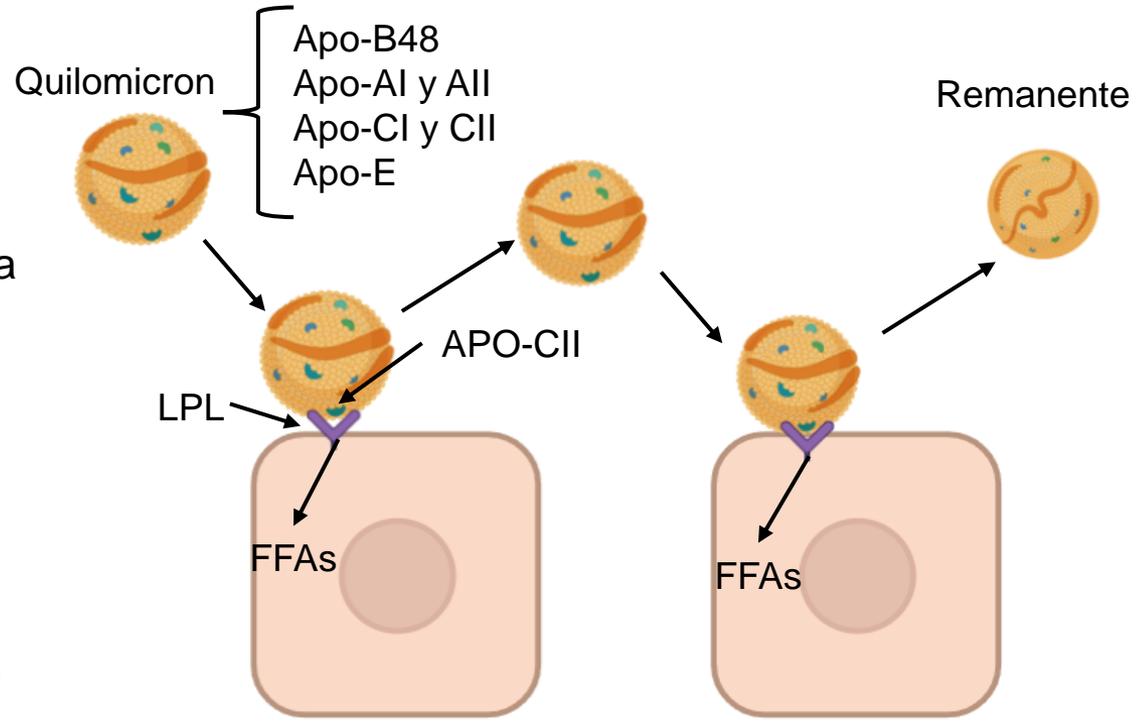
## Transporte exógeno o de la dieta: Síntesis de quilomicrones

1. Vesículas ricas en TAGs y ésteres de colesterol se asocian a ApoB48 en el retículo Endoplasmático (ER). La proteína **MTP** o MTTP (Microsomal Triglyceride Transfer Protein) media la **lipidación** de ApoB-48.
2. Transporte al Aparato de Golgi (GA).
3. Adición da ApoAI y ApoAII.
4. Empaquetamiento en vesículas y liberación a la linfa del quilomicron naciente.
5. En sangre: Adquisición de ApoCI, **ApoCII** y **ApoE** de las HDL circulantes, conversión a **quilomicron maduro** (Quilomicron con capacidad de liberar cargo).



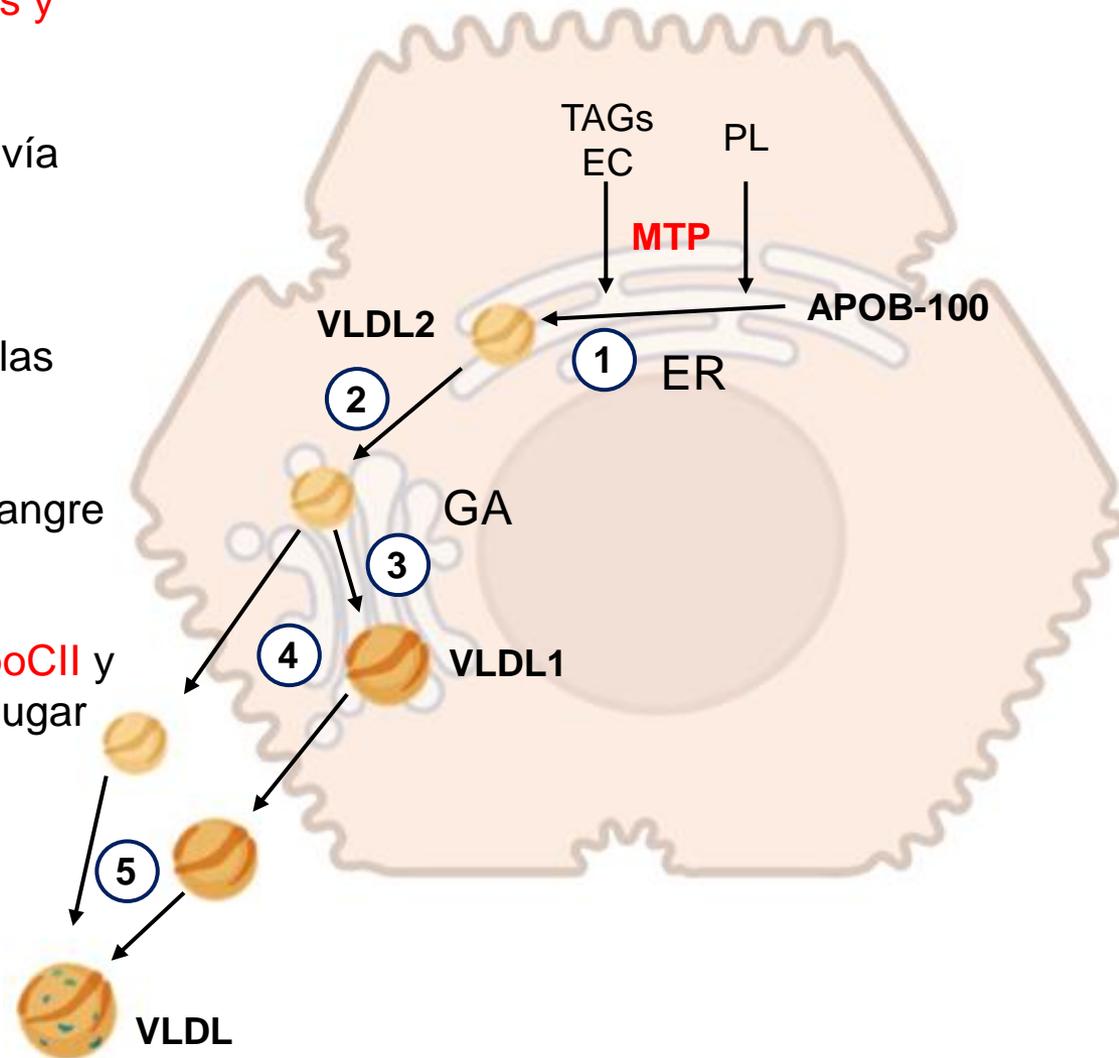
## Transporte de lípidos: Lipoproteinlipasa (LPL)

- Lipoprotein lipasa (**LPL**) está en la membrana de las células, **hidroliza TAGs** para la entrada de FFAs en la célula.
- Reconoce **Apo-CII** y está activada por insulina y niacina (vit. B3). En músculo es por glucagón y adrenalina en vez de insulina
- Los quilomicrones que han perdido mucho cargo y Apo-Cs, se denominan **remanentes**.
- Los remanentes son retirados de circulación por los **hepatocitos** que interaccionan con **ApoE** vía LDLr y LRP1.

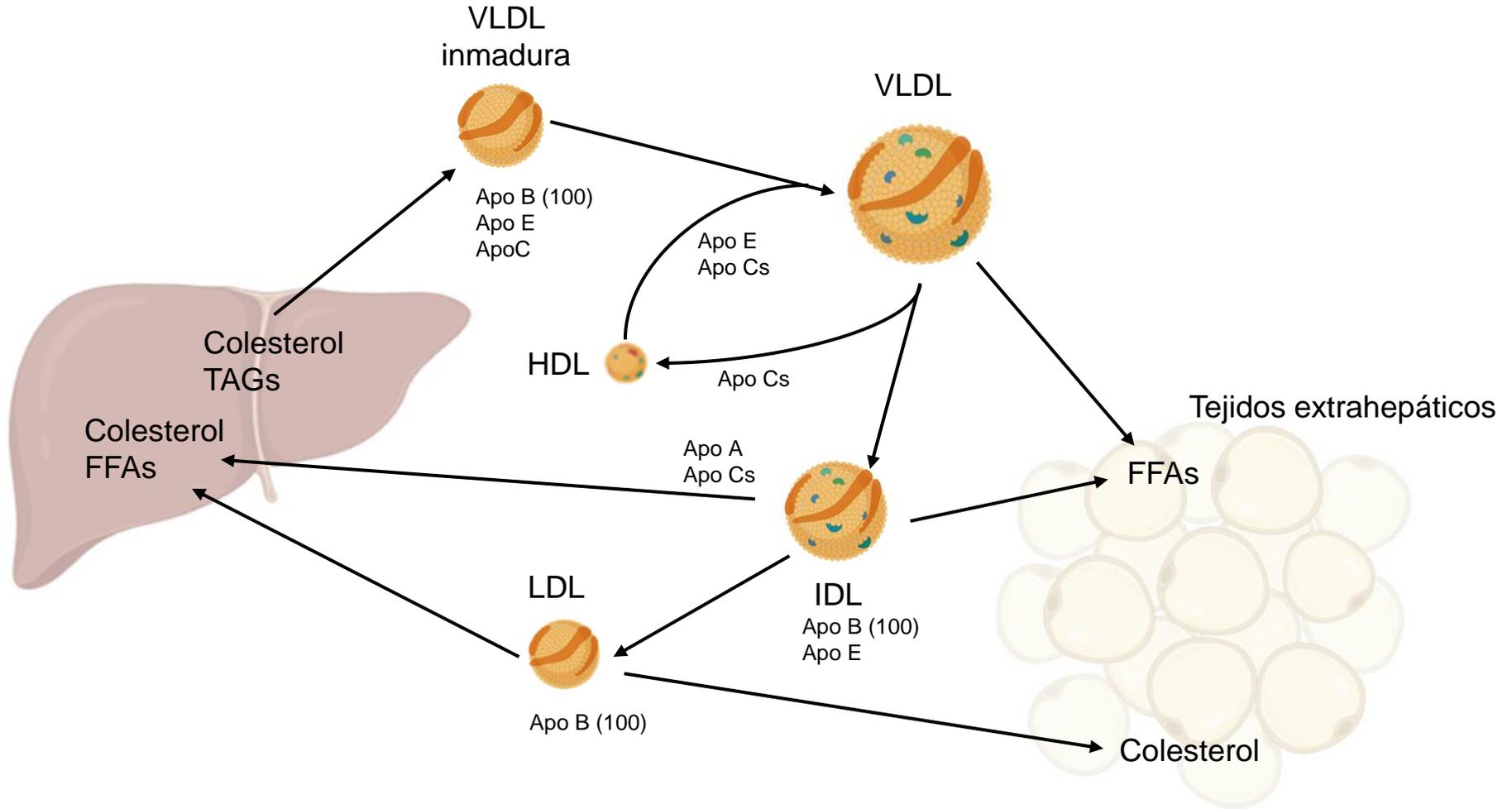


## Transporte de lípidos: VLDL

1. **Apo-B100** es translocado el ER, donde la MTP media su lipidación, primero de fosfolípidos (PL) y después con TAGs y EC, generando la **VLDL2**.
2. Transporte al Aparato de Golgi (GA) vía COPII.
3. Incremento de la carga lipídica, principalmente TAGs, dando lugar a las **VLDL1**.
4. Empaquetamiento y liberación a la sangre de VLDL2 como VLDL1.
5. En sangre: Adquisición de ApoCI, **ApoCII** y **ApoE** de las HDL circulantes, dando lugar a la **VLDL madura**.

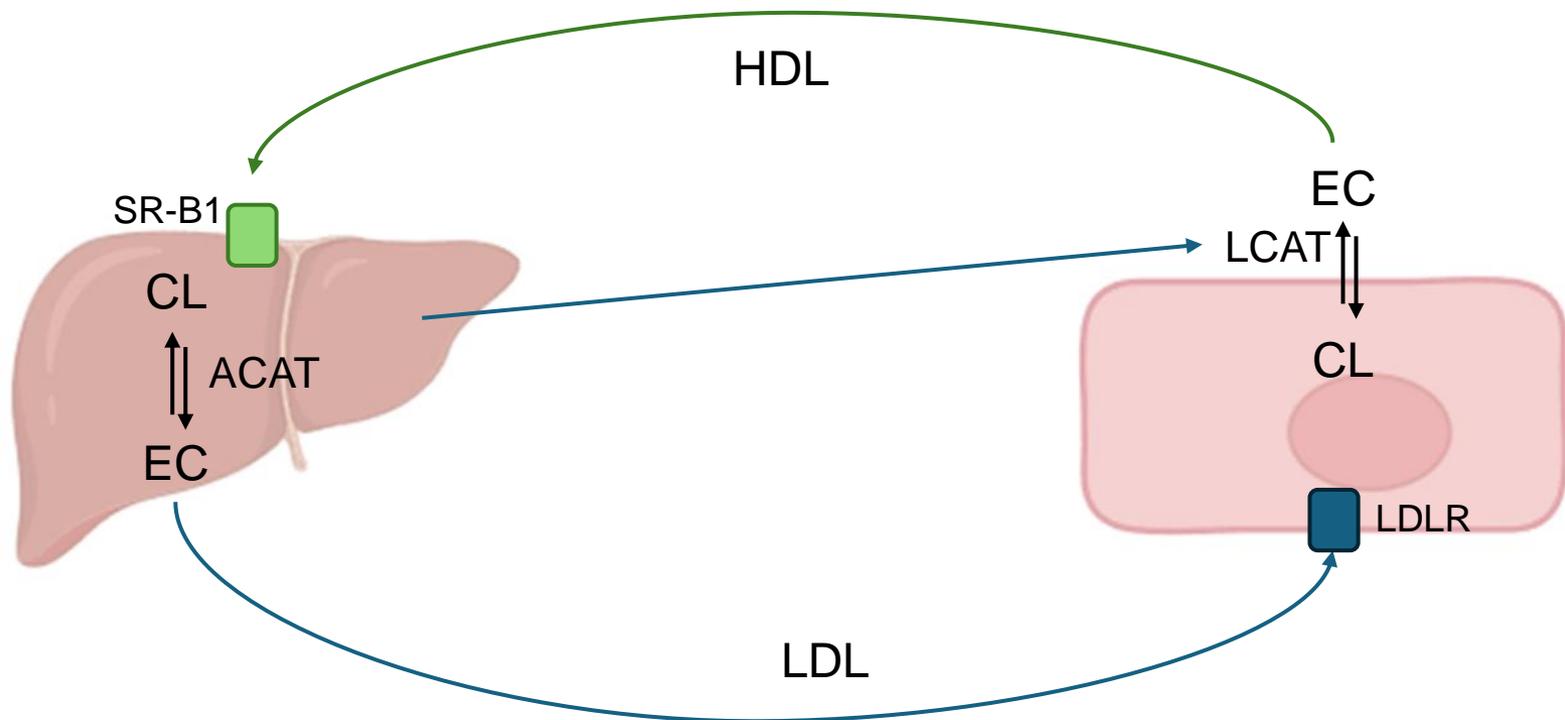


# Transporte de lípidos: VLDL, visión general



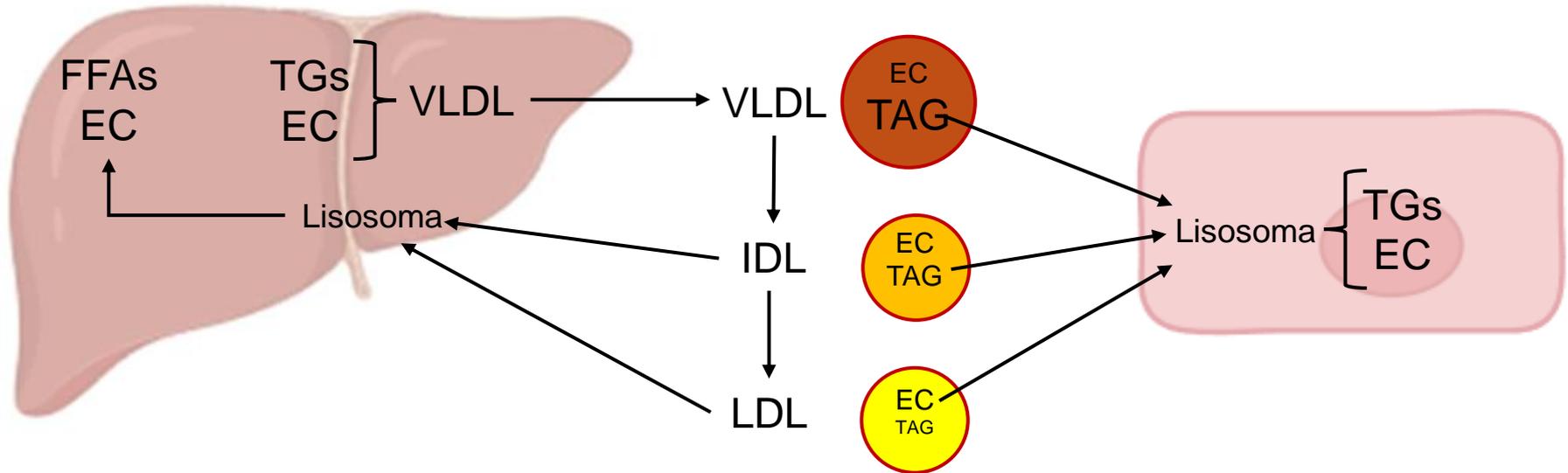
## Transporte hígado-tejidos extrahepáticos

- La LCAT es sintetizada y liberada por el hígado. Permite "atrapar" el colesterol en las HDL, a las que se asocia, para su transporte al hígado.
- La ACAT, permite "atrapar" el colesterol en la VLDL para su reparto a tejidos extrahepáticos. La mayor parte de colesterol se capta de las LDL.
- La colesterol esterasa hidroliza los ésteres de colesterol generando ácidos grasos libres y colesterol en el intestino. En las células es la Lipasa ácida lisosomal (LAL)



## Transporte hígado-tejidos extrahepáticos: Fase endógena

Las VLDL van perdiendo, principalmente TAGs, formando lo que se conoce como Lipoproteínas de densidad intermedia o IDLs, al ceder APOCs a las HDL. Las IDLs siguen perdiendo TAGs y una cierta cantidad de ésteres de colesterol (EC) hasta convertirse en lipoproteínas con un alto porcentaje de (EC), las LDL. Las LDL cederán ésteres de colesterol a los tejidos periféricos y serán recaptadas por el hígado.



# Como se forma un ateroma

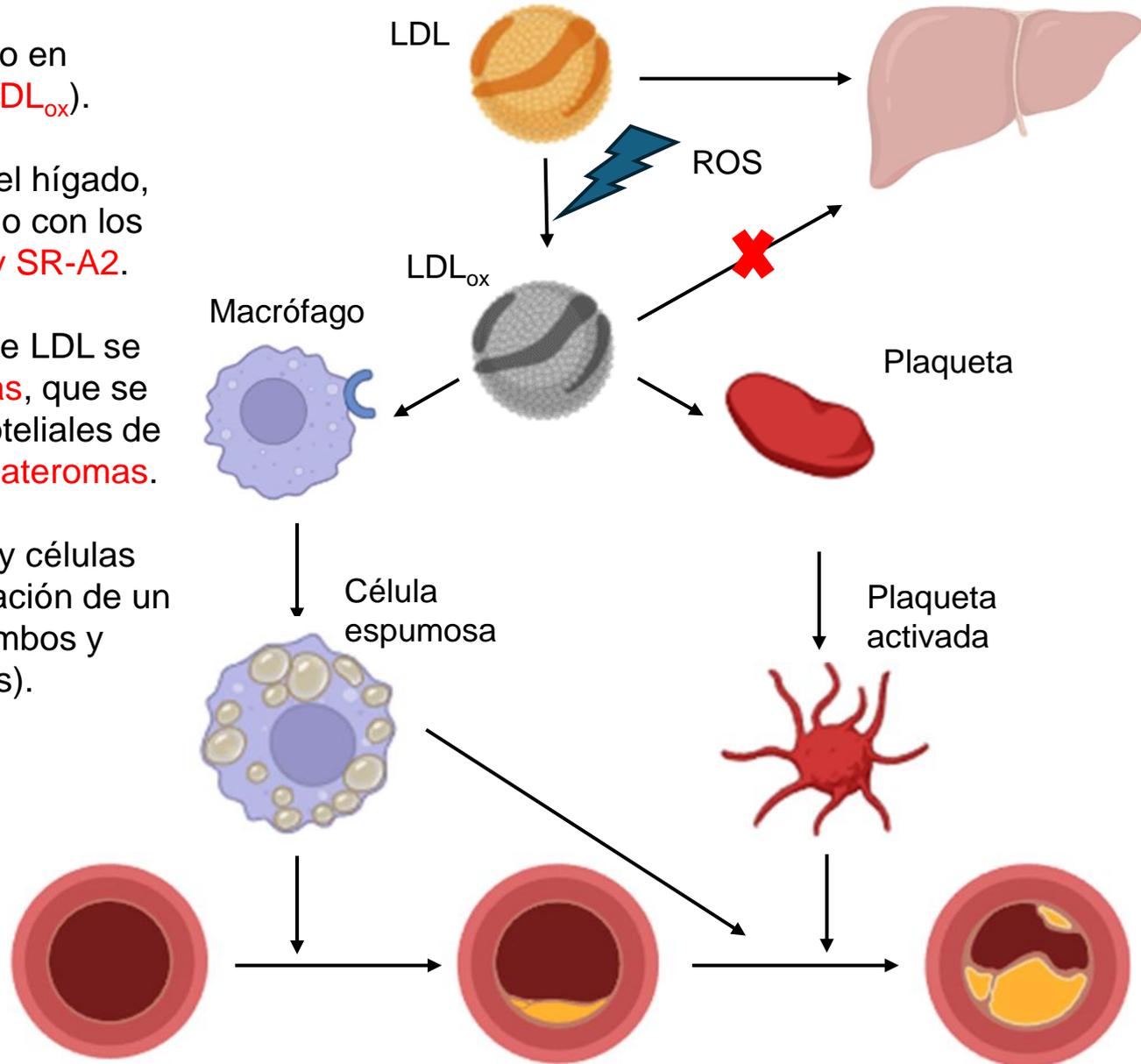
- Si las LDL pasan mucho tiempo en circulación, se pueden oxidar ( $LDL_{ox}$ ).

- Los **macrófagos**, a diferencia del hígado, pueden captar  $LDL_{ox}$  vía **CD36**, o con los receptores "scavenger" **SR-A1** y **SR-A2**.

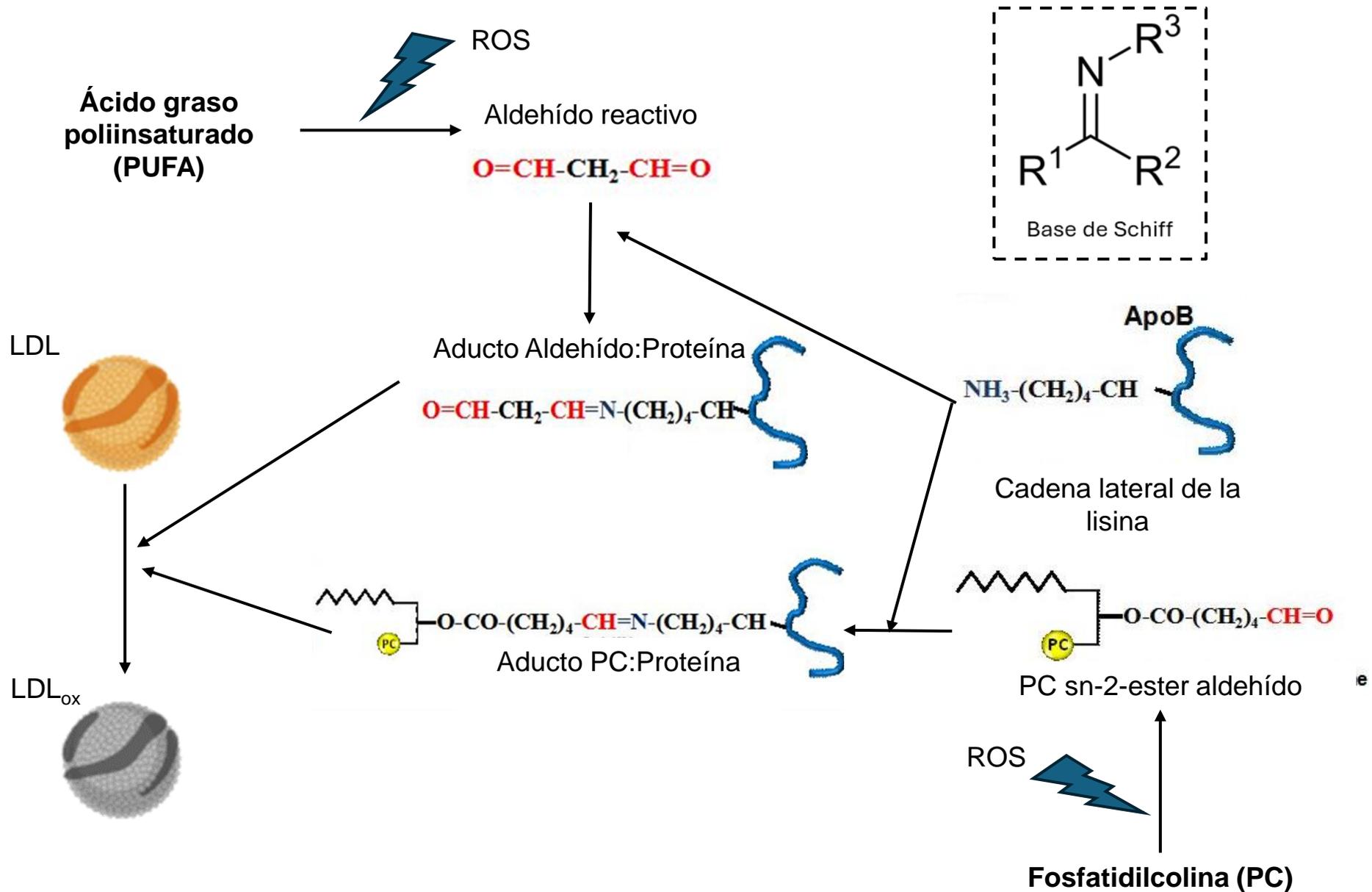
- Si han captado gran cantidad de LDL se convierten en **células espumosas**, que se acumulan en los espacios subendoteliales de los vasos, pudiendo dar lugar a **ateromas**.

- Las  $LDL_{ox}$  activan a plaquetas y células adyacentes, induciendo la formación de un entorno proinflamatorio, con trombos y placas fibróticas (ateroesclerosis).

- Defectos o descensos en LDL o ApoE favorecen o aceleran la aparición de ateromas.



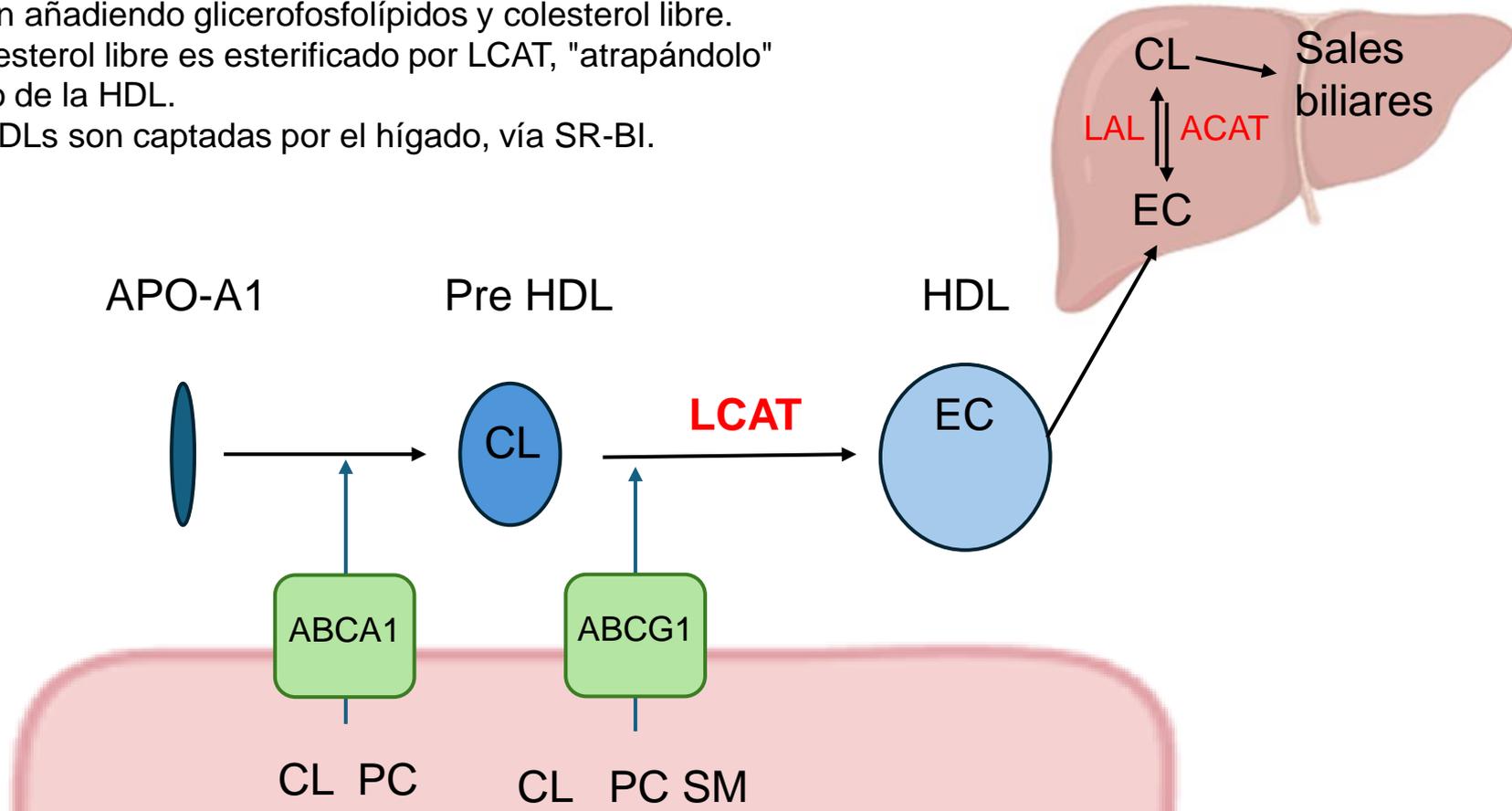
# Ateroma: Modificación de ApoB



Modificado de Leiva S. et al. (2015) *Hypercholesterolemia*.  
DOI: 10.5772/59375

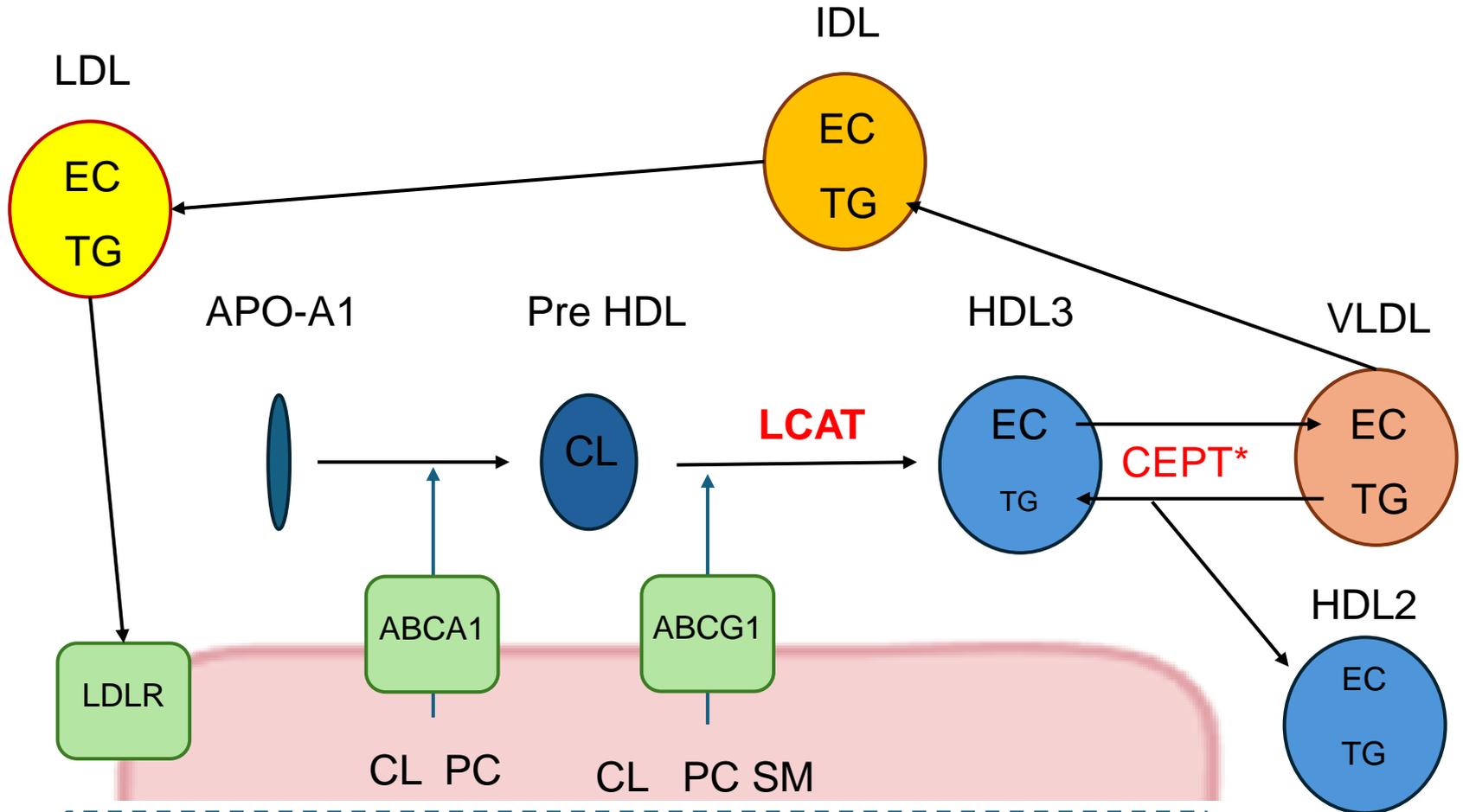
## Fase reversa

Las HDL se ensamblan a partir de APO-A1.  
Se van añadiendo glicerofosfolípidos y colesterol libre.  
El colesterol libre es esterificado por LCAT, "atrapándolo"  
dentro de la HDL.  
Las HDLs son captadas por el hígado, vía SR-B1.



CL: Colesterol  
EC: Éster de colesterol  
PC: Fosfatidilcolina  
SM: Esfingomielina

# Flujo de TAGs y ésteres de colesterol entre HDLs y VLDLs

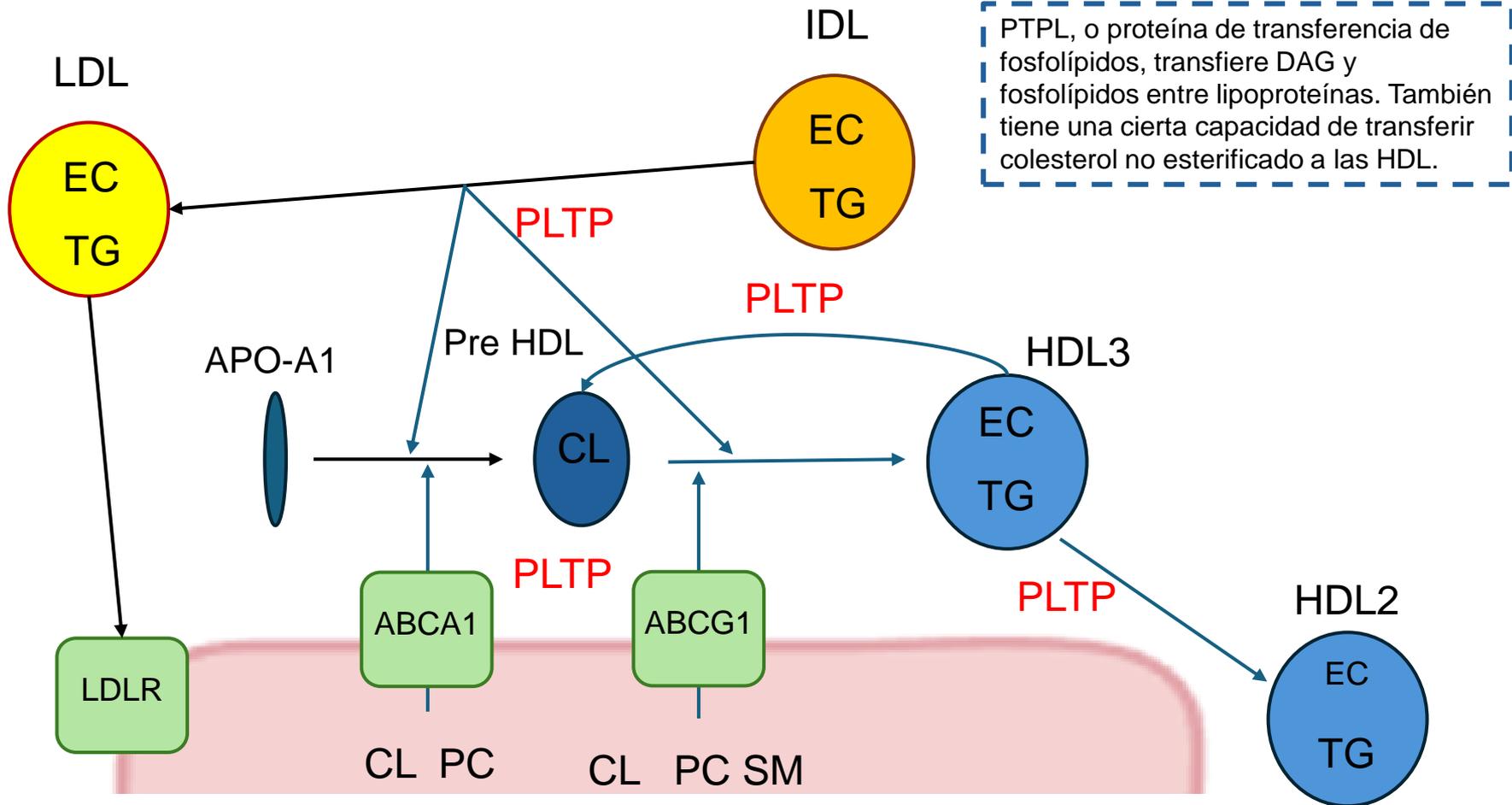


Las HDL se subdividen en poblaciones en función de su tamaño y cantidad de TAGs. Las HDL3 son las HDL ya maduras, si se enriquecen en TAGs, ganado tamaño, se denomina HDL2.

\*La actividad de CEPT, o proteína de transferencia de ésteres de colesterol, está estimulada por los niveles de TAGs en las VLDL. Transfiere EC de las HDL3 a las VLDL y TAGS de las VLDL a las HDL3, , convirtiéndose en HDL2. La CEPT reduce la eficiencia del transporte reverso, ya que el colesterol empaquetado en las HDL para su eliminación vuelve a ser captado de las LDL.

CL: Colesterol  
 EC: Éster de colesterol  
 PC: Fosfatidilcolina  
 SM: Esfingomielina  
 TG: Triacilglicerol  
 CEPT: colesterol ester transfer protein

# Efecto de la PTPL en el flujo de lípidos entre lipoproteínas



PTPL, o proteína de transferencia de fosfolípidos, transfiere DAG y fosfolípidos entre lipoproteínas. También tiene una cierta capacidad de transferir colesterol no esterificado a las HDL.

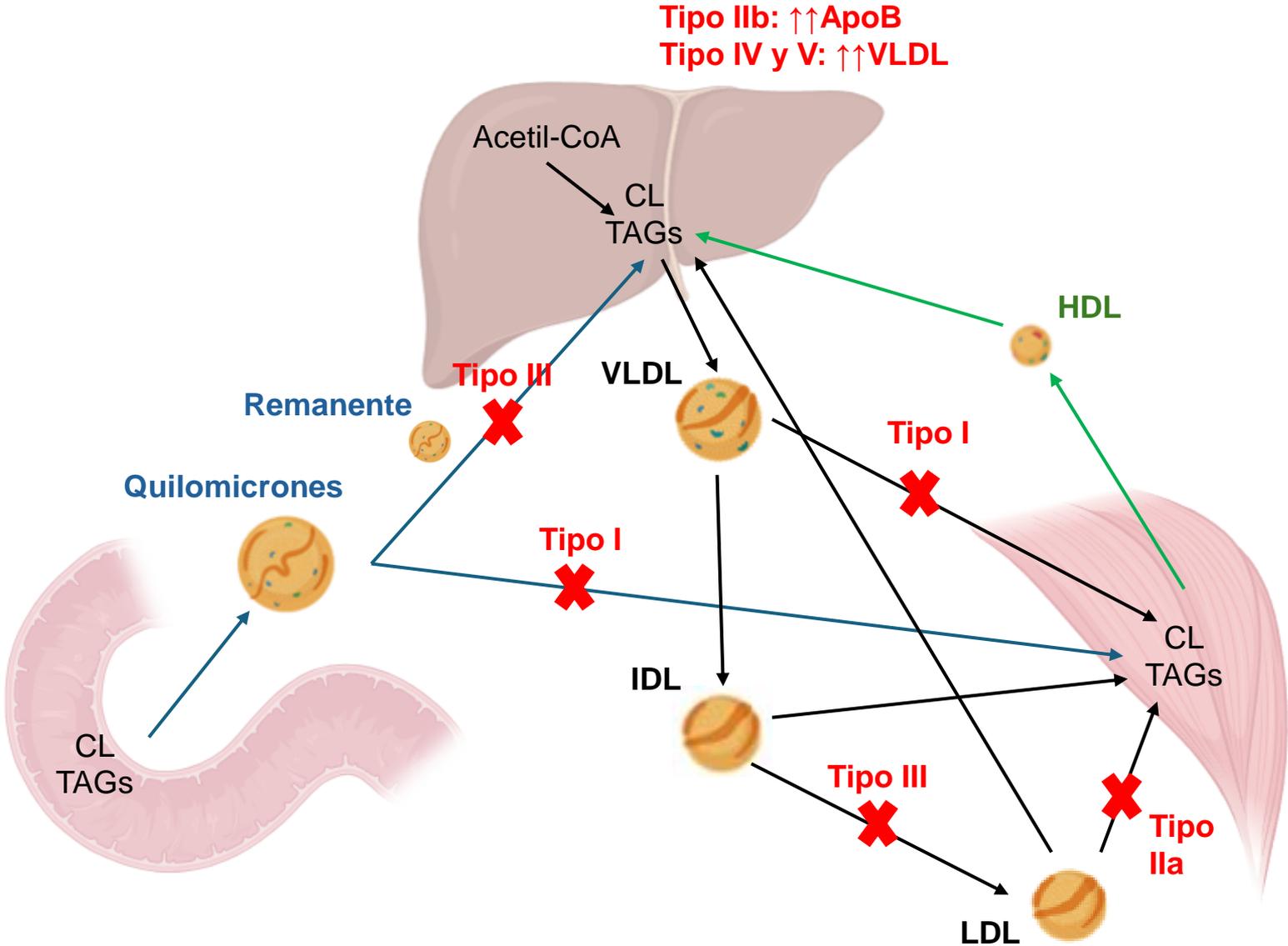
CL: Colesterol  
 EC: Éster de colesterol  
 PC: Fosfatidilcolina  
 SM: Esfingomiolina  
 TG: Triacilglicerol  
 CEPT: Cholesterol Ester Transfer Protein  
 PLTP: PhosphoLipid Transfer Protein

# Dislipemias

## Clasificación de Fredrickson-OMS de dislipemias primarias o genéticas

Tipo	Lipoproteína elevada	Especie lipídica elevada
I	Quilomicrones	Triglicéridos
IIa	LDL	Colesterol
IIb	LDL y VLDL	Triglicéridos y colesterol
III	IDL	Triglicéridos y colesterol
IV	VLDL	Triglicéridos
V	Quilomicrones y VLDL	Triglicéridos y colesterol

# Dislipemias



## Colesterol: El bueno, el feo y el malo

- Colesterol malo: El que está en LDLs y puede favorecer la formación de ateromas.
- Colesterol bueno: El que está en HDLs y que se va a eliminar.

El colesterol es idéntico y amoral esté en HDL o LDL, lo de bueno o malo es una simplificación que sirve para divulgar el efecto sobre el organismo.

COLESTEROL	170	mg/dL	(150 - 240 )
HDL - COLESTEROL	39	mg/dL	(35 - 85 )
LDL - COLESTEROL	101	mg/dL	(65 - 175 )
TRIGLICERIDOS	146	mg/dL	(30 - 200 )