Tema 24. Biosíntesis del colesterol.

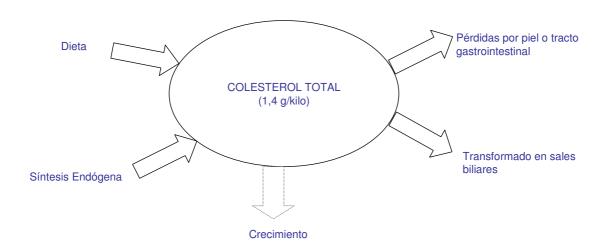
Fases de la formación del colesterol y sus precursores. Destinos del colesterol y de sus intermedios en la síntesis. Formación de hormonas esteroides. Sistemas de transporte del colesterol mediante lipoproteínas plasmáticas. Entrada del colesterol a las células mediante endocitosis mediada por receptor; receptores de lipoproteínas. Metabolismo de las lipoproteínas plasmáticas. Regulación del metabolismo del colesterol.

BIOQUÍMICA-1º de Medicina Dpto. Biología Molecular José C Rodríguez Rey



1

FUENTES Y DESTINO DEL COLESTEROL CORPORAL





EL COLESTEROL ES UNA MOLECULA DERIVADA DEL ISOPRENO

$$CH_3 \\ | \\ CH_2 = C - CH = CH_2$$

ISOPRENO

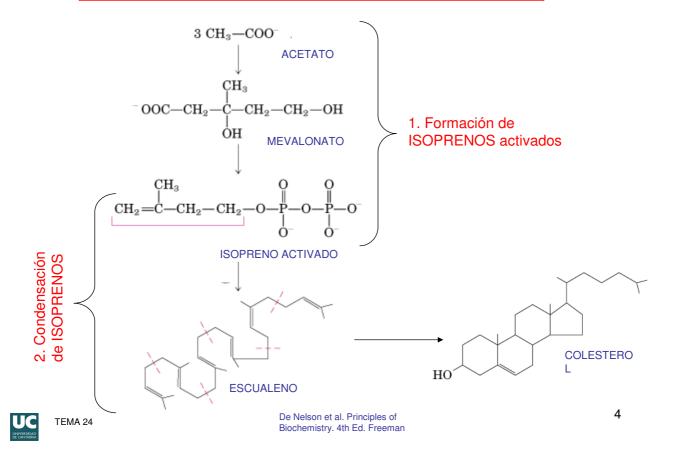
COLESTEROL



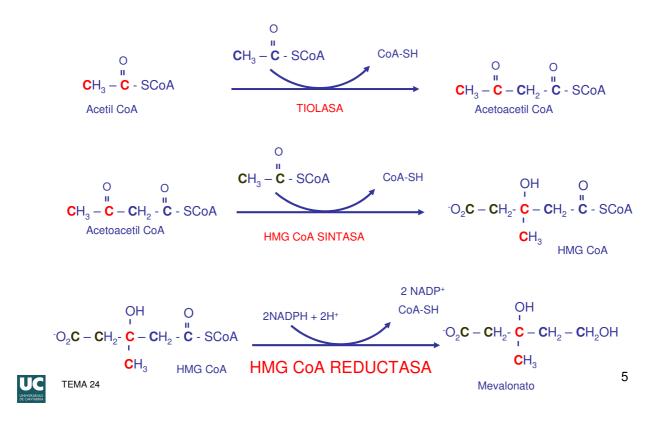
De Nelson et al. Principles of Biochemistry. 4th Ed. Freeman

3

FASES DE LA SINTESIS DE COLESTEROL



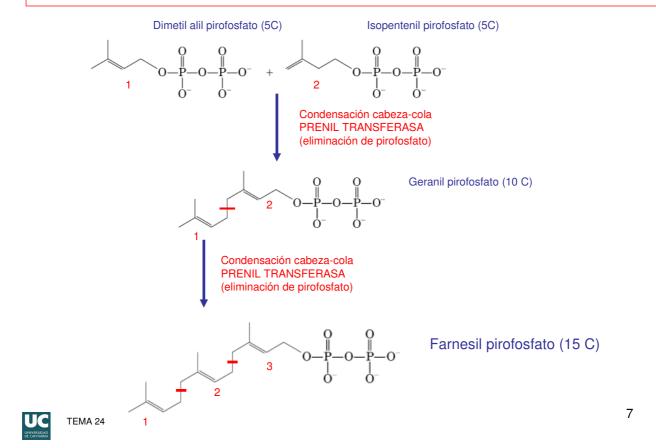
LA SÍNTESIS DE MEVALONATO ES LA ETAPA LIMITANTE DE LA SÍNTESIS DE COLESTEROL



FORMACIÓN DE ISOPRENOS ACTIVADOS

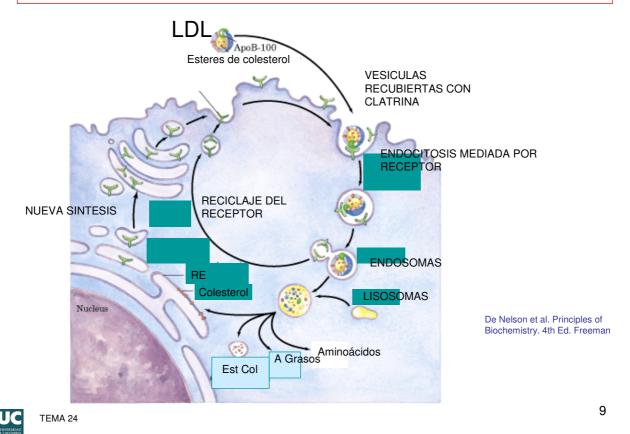
$$\begin{array}{c} -\text{OOC} - \text{CH}_2 - \text{C} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{OH} \\ \text{OH} \\ \text{OH} \\ \text{OOC} - \text{CH}_2 - \text{C} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{OH} \\ \text{OH} \\ \text{OOC} - \text{CH}_2 - \text{C} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O} - \text{P} - \text{O} - \text{O} \\ \text{OH} \\ \text{OOC} - \text{CH}_2 - \text{C} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O} - \text{P} - \text{O} - \text{O} \\ \text{OH} \\ \text{OOC} - \text{CH}_2 - \text{C} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O} - \text{P} - \text{O} - \text{P} - \text{O} - \text{O} \\ \text{OH} \\ \text{OOC} - \text{CH}_2 - \text{C} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O} - \text{P} - \text{O} - \text{P} - \text{O} - \text{O} \\ \text{OOC} - \text{CH}_2 - \text{C} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O} - \text{P} - \text{O} - \text{P} - \text{O} - \text{O} - \text{O} \\ \text{OOC} - \text{CH}_2 - \text{C} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O} - \text{P} - \text{O} - \text{P} - \text{O} - \text{O} - \text{O} \\ \text{OOC} - \text{CH}_2 - \text{C} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O} - \text{P} - \text{O} - \text{P} - \text{O} - \text{O} - \text{O} \\ \text{OOC} - \text{CH}_2 - \text{C} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O} - \text{P} - \text{O} - \text{P} - \text{O} - \text{O} \\ \text{OOC} - \text{CH}_2 - \text{C} - \text{C} - \text{C} - \text{C} - \text{C} - \text{C} - \text{P} - \text{O} - \text{P} - \text{O} - \text{P} - \text{O} - \text{O} \\ \text{OOC} - \text{C} - \text{O} - \text{P} - \text$$

CONDENSACIONES CABEZA -COLA DAN LUGAR A UNA MOLECULA DE 15 ATOMOS DE CARBONO

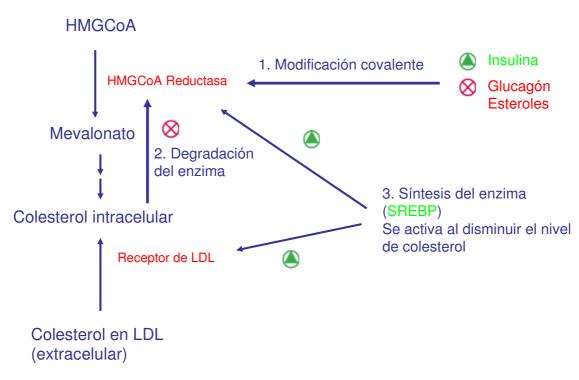


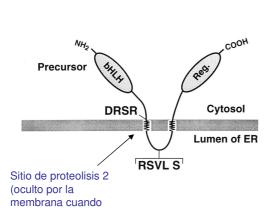
SINTESIS DE ESCUALENO POR CONDENSACION DE DOS FARNESIL PIROFOSFATO

LAS CÉLULAS TAMBIÉN OBTIENEN SU COLESTEROL MEDIANTE ENDOCITOSIS DE LIPOPROTEÍNAS DE BAJA DENSIDAD MEDIADA POR EL RECEPTOR DE LDL

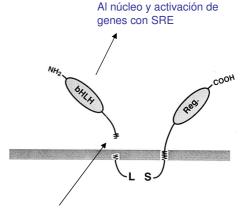


REGULACION DE LA SINTESIS DE COLESTEROL





Disminución del colesterol de la membrana. Migración a Golgi



Proteolisis en el sitio 2 (proteasa específica) El SREBP va al núcleo y estimula la expresión entre otros de los genes de la HMG CoA reductasa y del **LDLR**



TEMA 24

esta es rica en

colesterol)

11

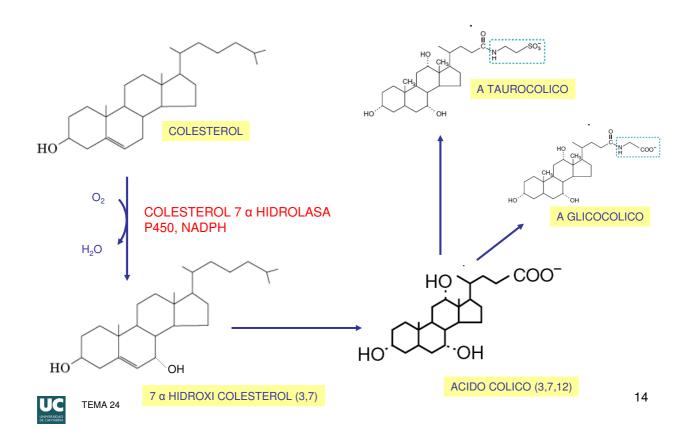
LAS ESTATINAS UTILIZADAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA SON INHIBIDORES DE LA HMGCoA REDUCTASA

$$\begin{array}{c} \text{HO} \\ \text{COO} \\ \text{OH} \\ \\ \text{CH}_3 \\ \\ \text{R}_1 = \text{H} \\ \text{R}_1 = \text{CH}_3 \\ \text{R}_2 = \text{CH}_3 \\ \\ \text{R}_1 = \text{H} \\ \text{R}_2 = \text{CH}_3 \\ \\ \text{R}_1 = \text{H} \\ \text{R}_2 = \text{CH}_3 \\ \\ \text{R}_1 = \text{H} \\ \text{R}_2 = \text{CH}_3 \\ \\ \text{COMPAC SIMVASTAR PRAVASTAR PRAV$$

COMPACTINA SIMVASTATINA PRAVASTATINA LOVASTATINA

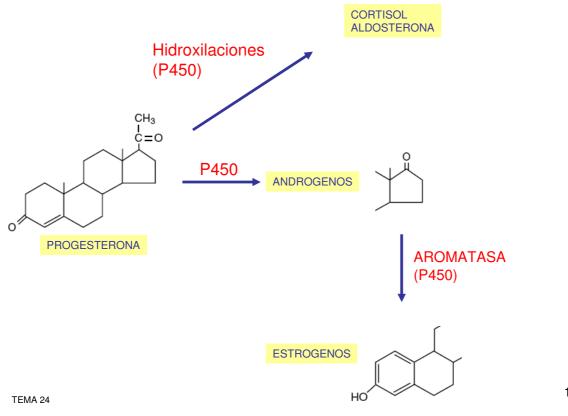
EL COLESTEROL SE PUEDE ESTERIFICAR CON ACIDOS GRASOS

PARA ELIMINAR EL COLESTEROL TIENE QUE TRANSFORMARSE EN ACIDOS BILIARES

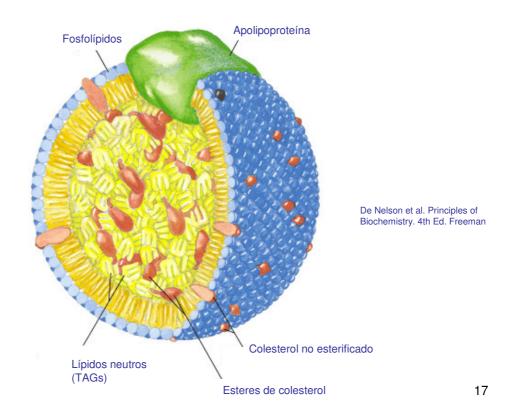


LA PROGESTERONA ES LA PRECURSORA DE LAS HORMONAS ESTEROIDES

PRINCIPALES PASOS DE LA SINTESIS DE LAS HORMONAS ESTEROIDES

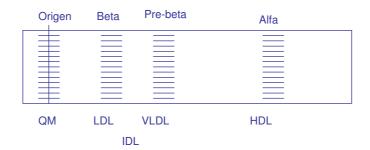


ESTRUCTURA DE LIPOPROTEINAS

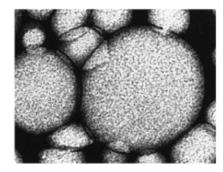




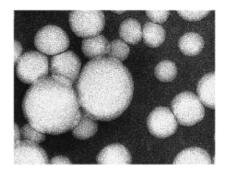
HISTORICAMENTE LAS LIPOPROTEINAS SE CLASIFICARON POR SU MOVILIDAD ELECTROFORETICA



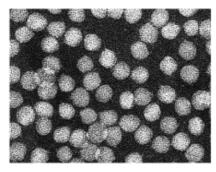
LIPOPROTEINAS PLASMATICAS



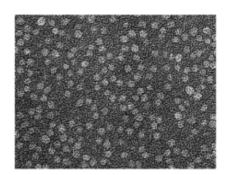
Quilomicrones (hasta 500 nm de diámetro)



VLDL (28-70 nm de diámetro)



LDL (20-25 nm de diámetro)



HDL (8-11 nm de diámetro)



TEMA 24

De Nelson et al. Principles of Biochemistry. 4th Ed. Freeman

CLASIFICACION Y PROPIEDADES DE LIPOPROTEINAS

CLASE	COMPOSICION	Diametro (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		
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		

19

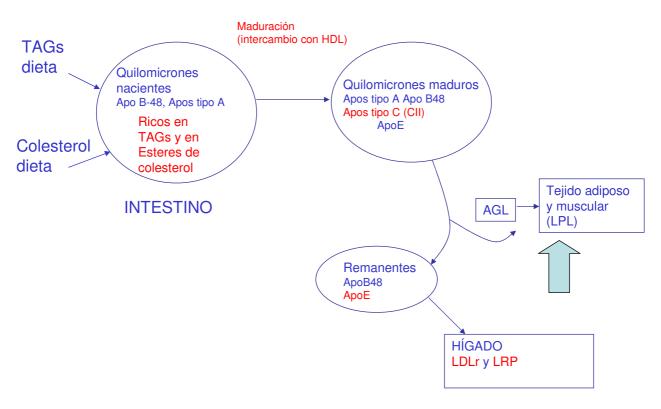
PRINCIPALES APOLIPOPROTEINAS

Apolipoproteína	Masa molecular	Función
ApoAl	28.000	Activa LCAT
АроВ	513.000	Se une al receptor de LDL
ApoCII	8.800	Activa LPL
ApoCIII	8.700	Inhibe LPL
АроЕ	34.000	Se une al LDLr y a LPR

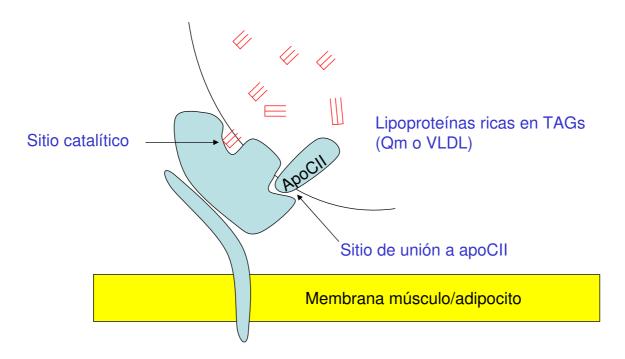


21

METABOLISMO DE QUILOMICRONES



LIPOPROTEIN LIPASA. 1

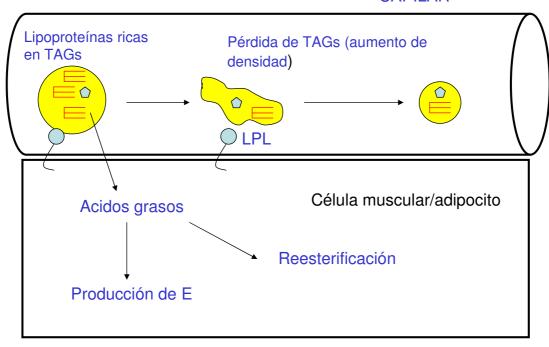




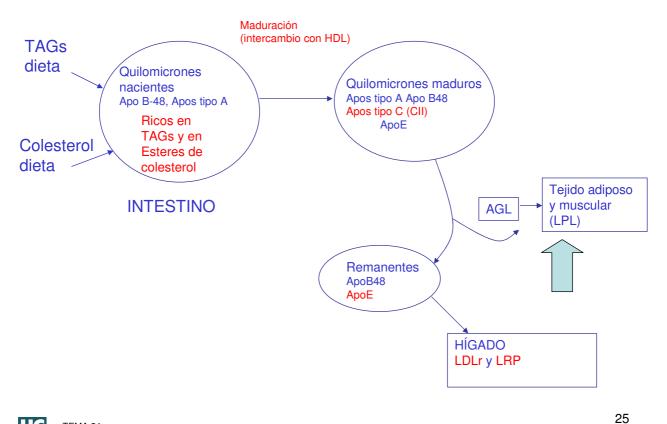
23

LIPOPROTEIN LIPASA. 2

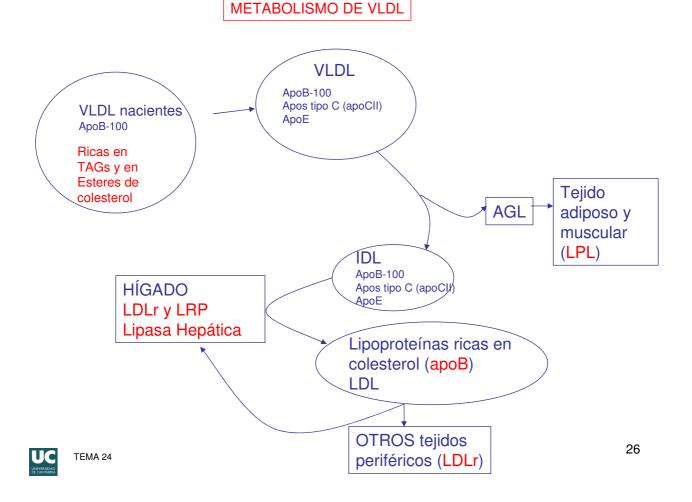
CAPILAR



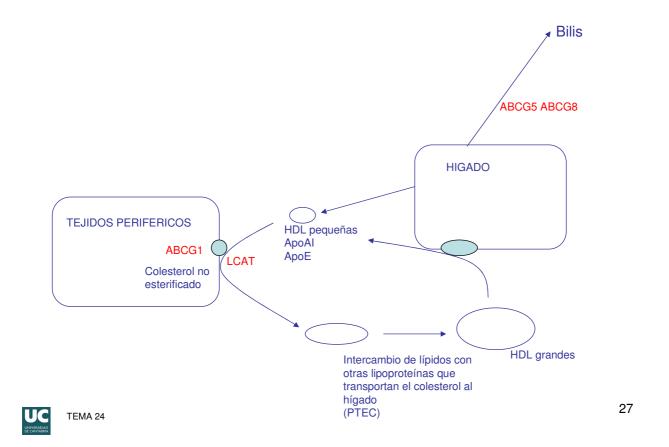
METABOLISMO DE QUILOMICRONES



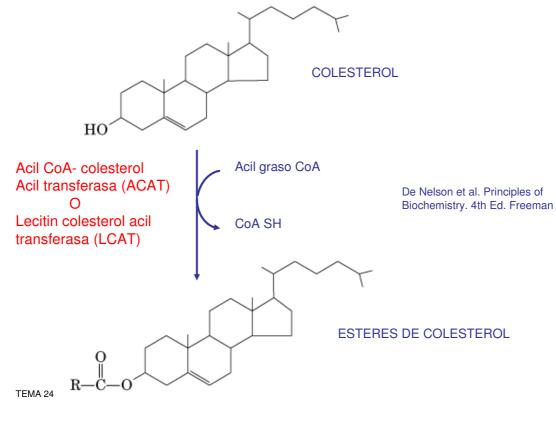




ESQUEMA DEL METABOLISMO DE HDL. TRANSPORTE REVERSO DE COLESTEROL



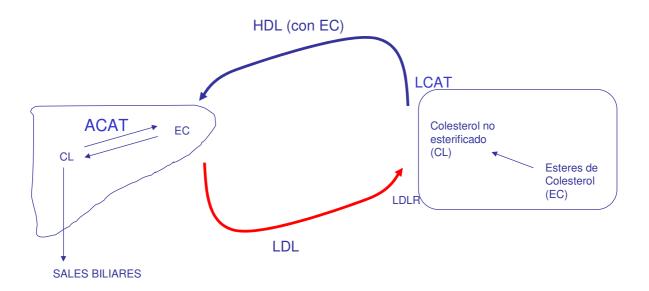
EL COLESTEROL SE PUEDE ESTERIFICAR CON ACIDOS GRASOS





28

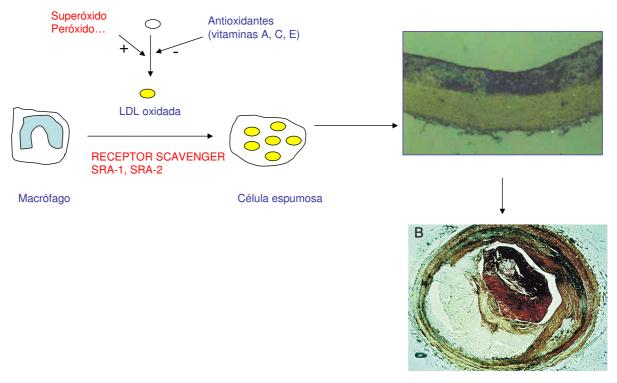
FLUJO DE COLESTEROL ENTRE EL HIGADO Y LOS TEJIDOS PERIFERICOS





29

El exceso de LDL es el origen de las células espumosas



BASE BIOQUIMICA DE LAS DISLIPEMIAS PRIMARIAS

Tipo de dislipemia (Fredrikson)	Aumento de la fracción electroforética	Aumento de colesterol	Aumento de TAGs
T	Quilomicrones	Sí	Sí
lla	Beta (LDL)	Sí	No
Ilb	Pre-beta y beta (VLDL y LDL)	Sí	Sí
III	Banda beta "ancha" (IDL)	Sí	Sí
IV	Pre-beta (VLDL)	No	Sí
V	Pre-beta más QM	Sí	Sí

