

BIOSÍNTESIS DEL COLESTEROL

El Colesterol es la molécula pequeña de la biología que ha recibido más condecoraciones. Entre los científicos que han dedicado lo principal de sus carreras al Colesterol, trece han sido galardonados con el Premio Nobel. Aunque había sido aislado en 1874 de los cálculos biliares, el Colesterol ha ejercido una fascinación hipnótica sobre los científicos de las más diversas áreas de la ciencia y de la medicina. El Colesterol es una molécula con el rostro de Jano. La auténtica propiedad que lo hace útil en las membranas celulares, a saber, su absoluta insolubilidad en agua, es la que lo hace también letal.

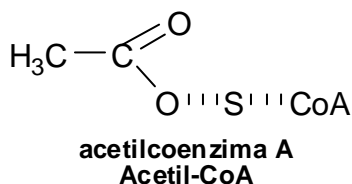
Michael Brown y Joseph Goldstein

Nobel Lectures (1985)

The Nobel Foundation®

El [colesterol](#) es un esteroide que modula la fluidez de la membrana de las células eucariotas. Asimismo, es el precursor de otras moléculas biológicas importantes, tales como progesterona, testosterona, estradiol y cortisol.

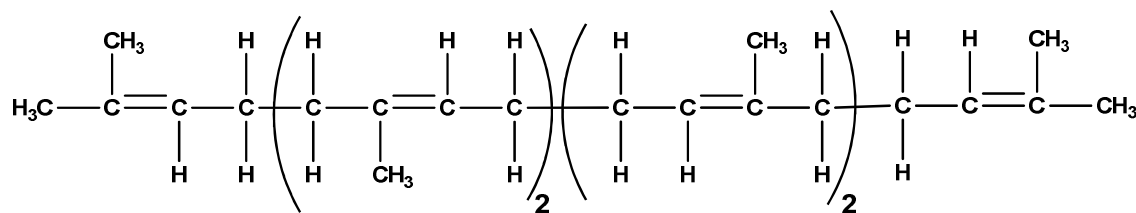
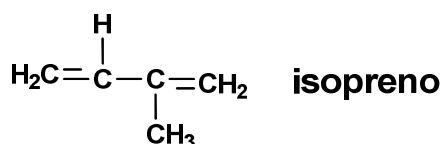
Los primeros trabajos para dilucidar la síntesis del colesterol proceden de los experimentos llevados a cabo por [Konrad Bloch](#) en la década de 1940. En



estos experimentos se sintetizó acetato donde los átomos de carbono eran C¹⁴ (isótopo radiactivo del carbono) Este acetato se administró como alimento a ratas. El colesterol que sintetizaron estos animales era radiactivo, esto es, contenía los isótopos del carbono. De hecho, los veintisiete átomos de carbono del colesterol proceden del

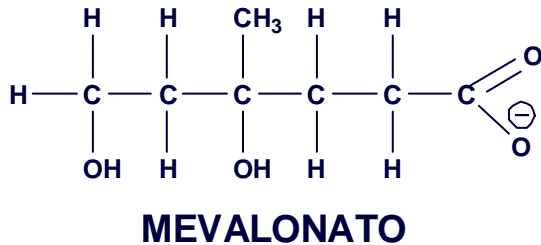
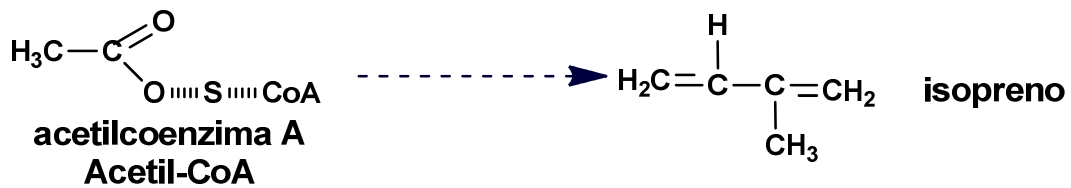
acetil~CoA.

El segundo hallazgo importante en la síntesis del colesterol fue aportado por el descubrimiento de que el escualeno, un hidrocarburo C₃₀, es un intermediario en la síntesis del colesterol. El escualeno es un polímero del isopreno.



ESCUALENO

El problema era entonces saber cómo se forma el isopreno a partir del acetato.

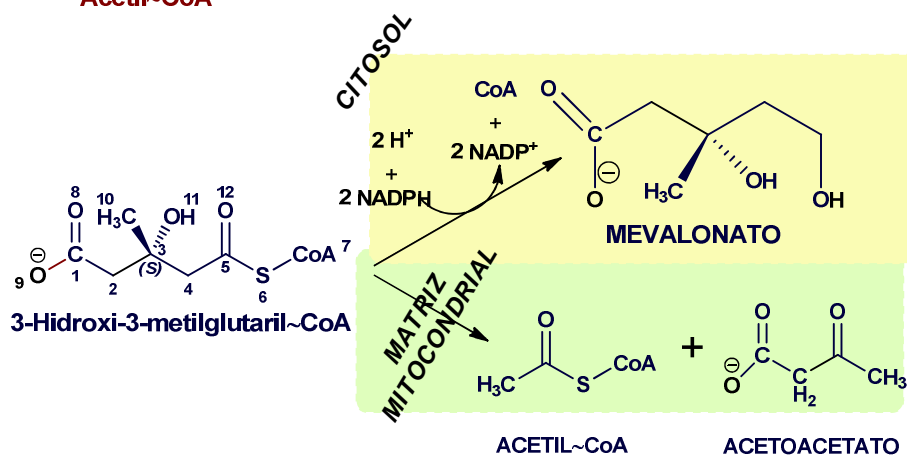
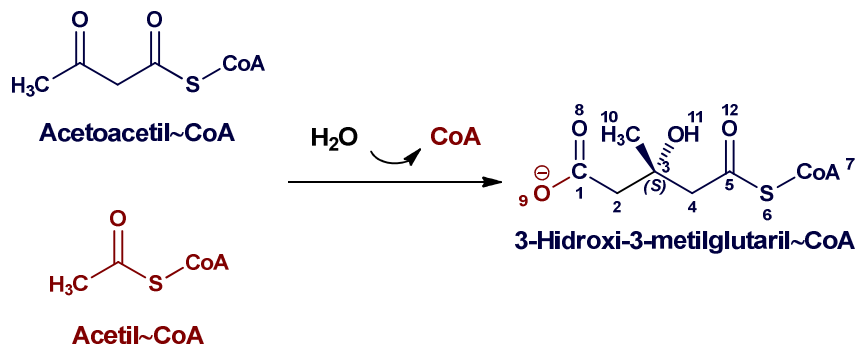


La solución a este problema surgió de estudios sobre mutantes bacterianos. Se halló que el mevalonato podía sustituir al acetato en cepas mutantes que requerían acetato. Naturalmente, el mevalonato fue la piedra angular en el desciframiento de la síntesis completa del Colesterol en los eucariotas.

La síntesis del Colesterol a partir del acetato puede esquematizarse (entre paréntesis se indica el número de átomos de carbono de cada molécula):

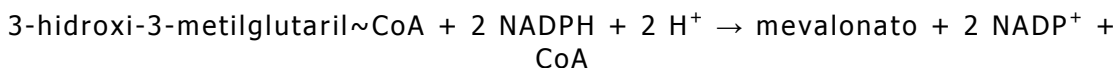
1. Acetil~CoA (C2) → Mevalonato (C6) (~ quiere significar enlace de alta energía)
2. Mevalonato (C6) → Isopentilpirofosfato (C5)
3. Isopentilpirofosfato (C5) → Escualeno ((C30)
4. Escualeno (C30) → Colesterol (C27)

1.- Acetil~CoA → Mevalonato:



La reducción del 3-hidroxi-3-metilglutaril~CoA hasta mevalonato es la etapa limitante en la síntesis de Colesterol. La enzima reductasa del 3-hidroxi-3-metilglutaril~CoA, abreviadamente HMG-CoA-reductasa, es una importante diana farmacológica para un trascendental grupo de medicamentos hipocolesterolemiantes.

Resumiendo:

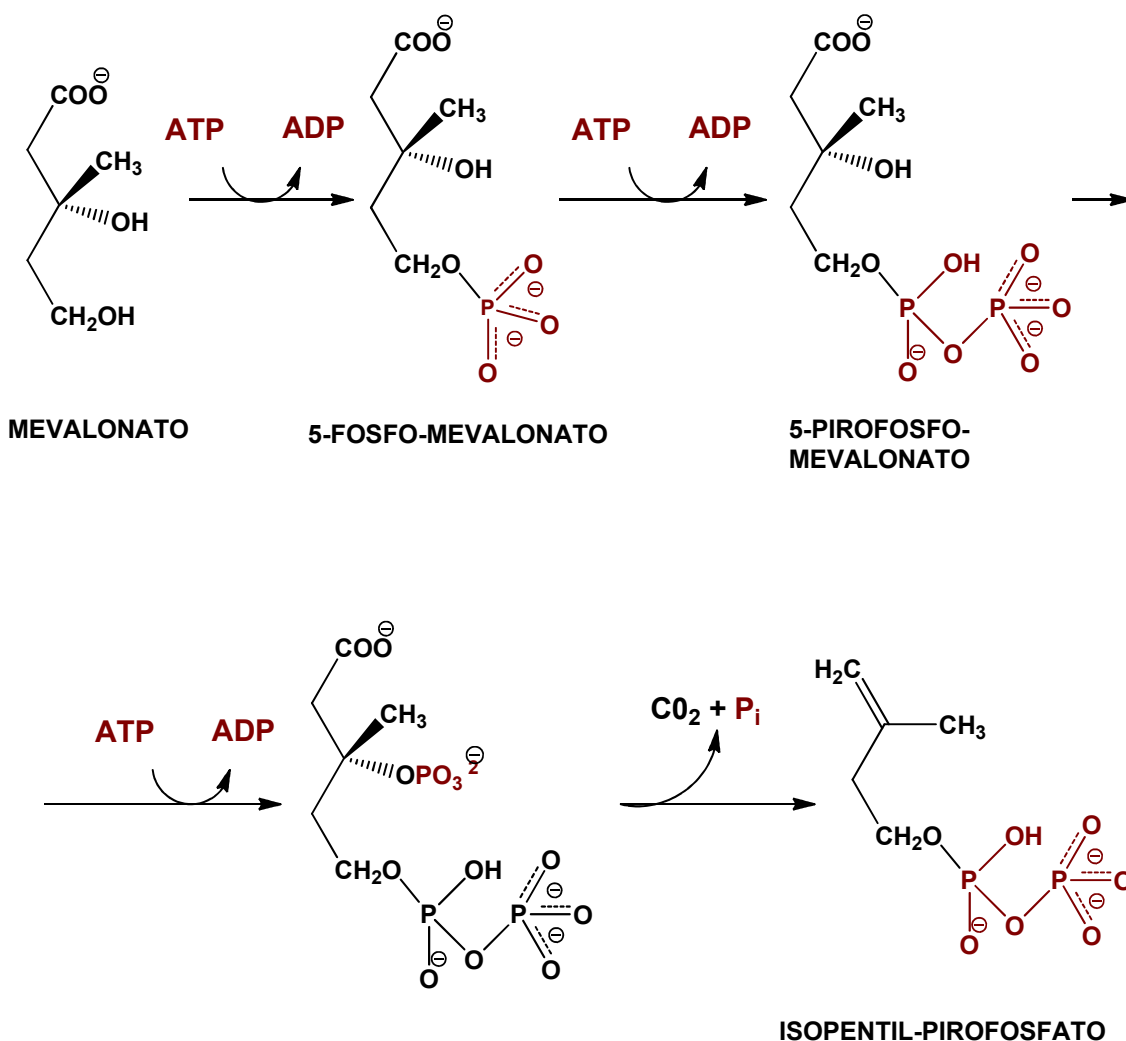


La enzima HMG-CoA-reductasa es una proteína integral del retículo endoplasmático.

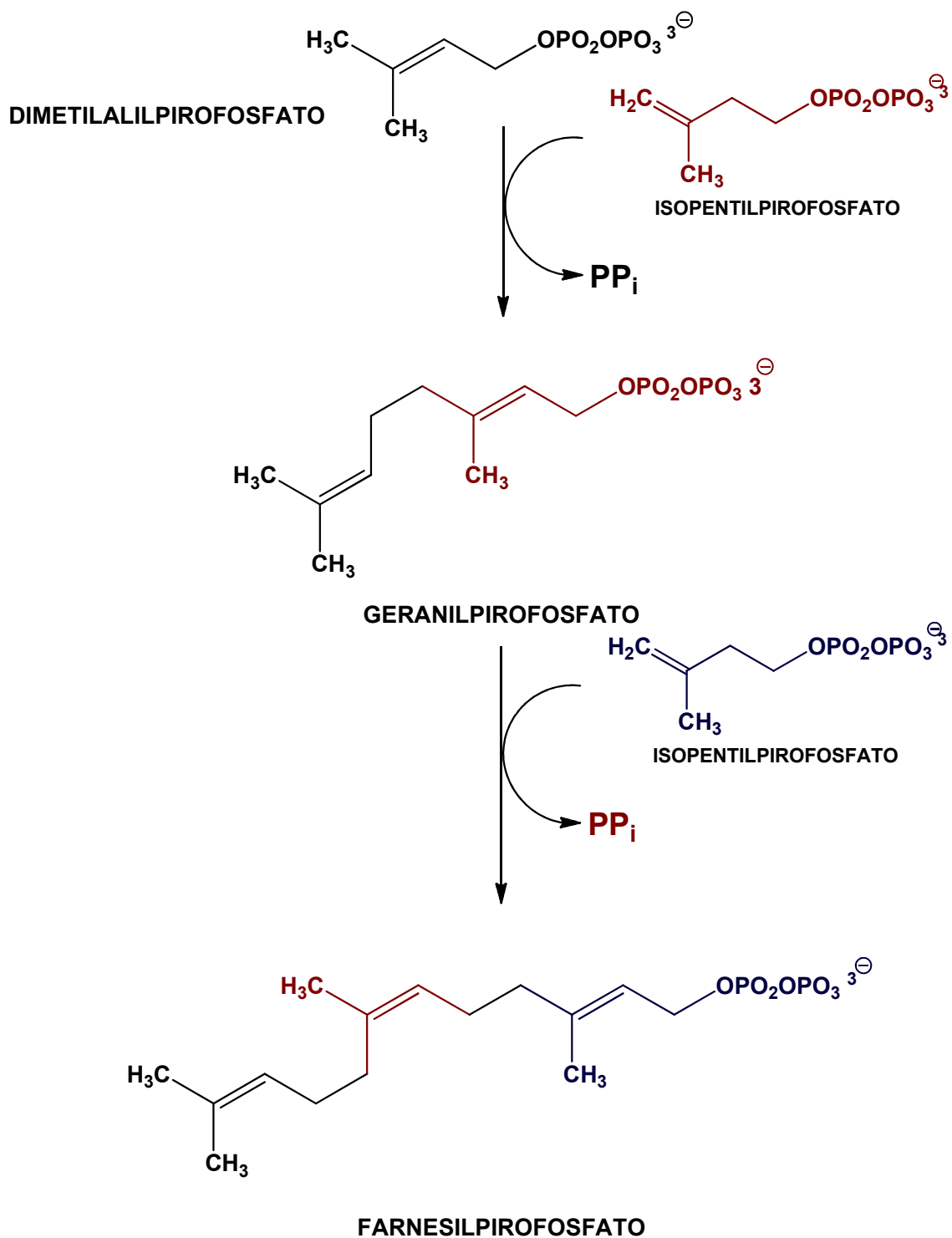
2.- Mevalonato → Isopentilpirofosfato:

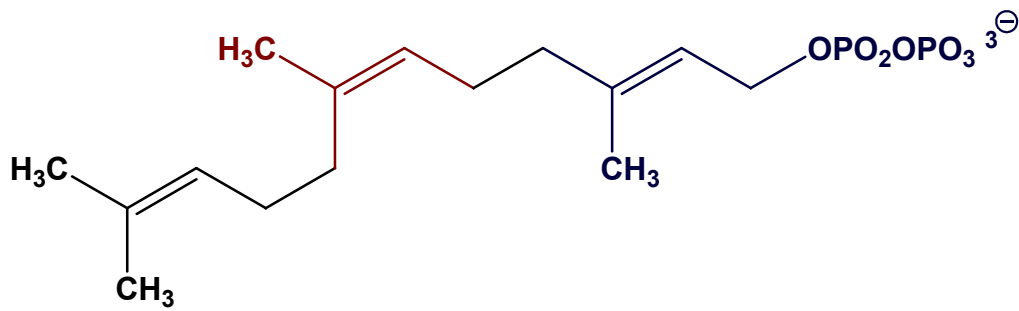
Mevalonato se convierte en 3-isopentilpirofosfato en tres reacciones consecutivas que precisan energía metabólica, proveniente de la hidrólisis del ATP.

La descarboxilación conduce a isopentilpirofosfato, una unidad de isopreno activada que es un precursor clave en la síntesis de muchas moléculas importantes.



3.- Isopentilpirofosfato → Escualeno:

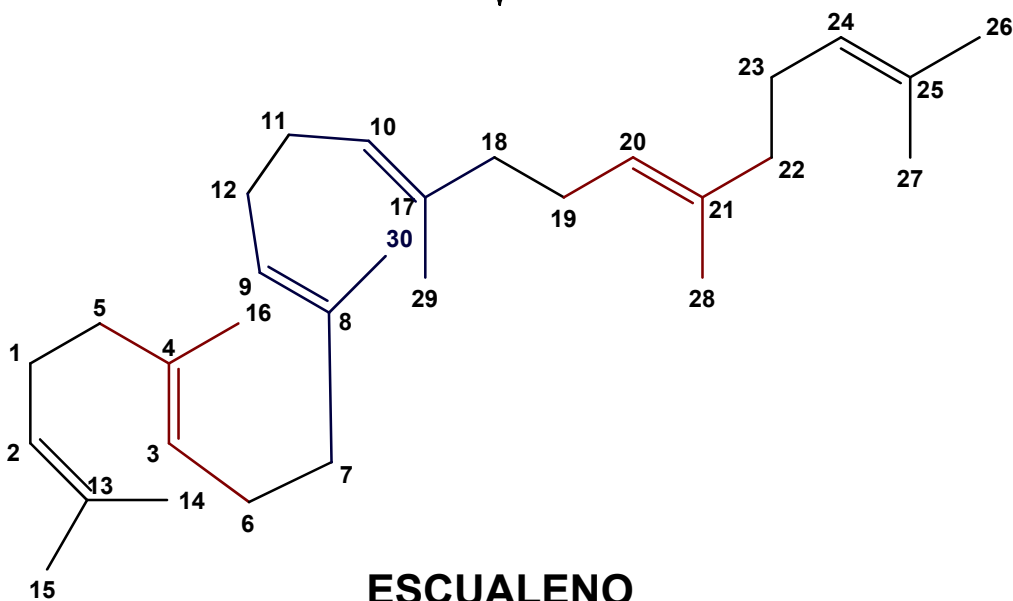




FARNESILPIROFOSFATO

Farnesilpirofosfato + NADPH

2 PP_i + NADP⁺ + H⁺



ESCUALENO

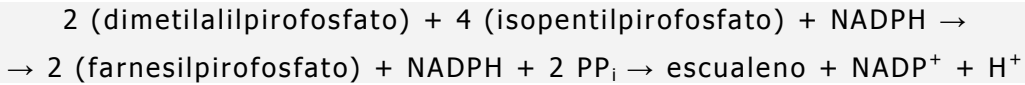
Resumiendo:

1. Isopentilpirofosfato (C5) → dimetilalilpirofosfato (C5) (isomerización)
2. Dimetilalilpirofosfato (C5) + isopentilpirofosfato (C5) → Geranilpirofosfato (C10) (condensación)
3. Geranilpirofosfato (C10) → Ión carbonio del geranilpirofosfato (C10)
4. Ión carbonio del geranilpirofosfato (C10) + isopentilpirofosfato (C5) → farnesilpirofosfato (C15)

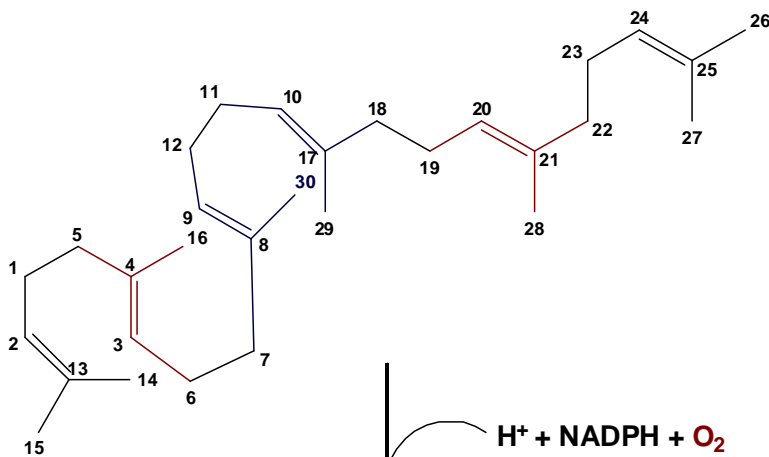
5. 2 (farnesilpirofosfato) (C15) → escualeno (C30) (condensación)

Esta última reacción de condensación de dos moléculas (cola con cola) de farnesilpirofosfato tiene lugar en el retículo endoplasmático, catalizada por la enzima "escualeno-sintetasa".

La estequiometría del proceso es, pues, la siguiente:

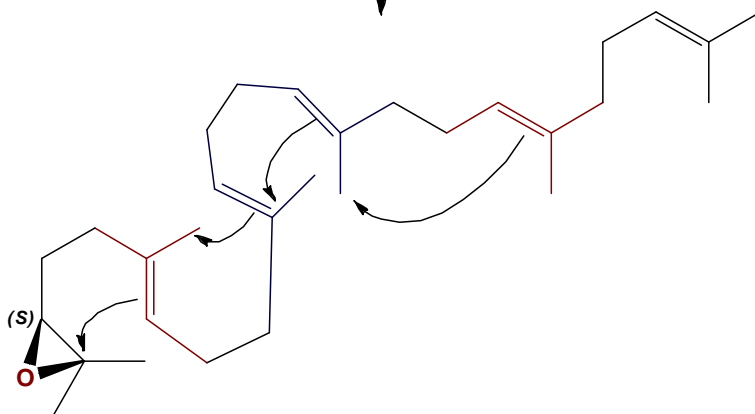
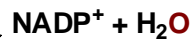


4.- Escualeno → Colesterol:



Esta última y elegante fase de la ciclación del escualeno para la biosíntesis de Colesterol comienza con la formación del epóxido del escualeno (2,3-óxidoescualeno), proceso que consume O_2 y NADPH.

ESCUALENO

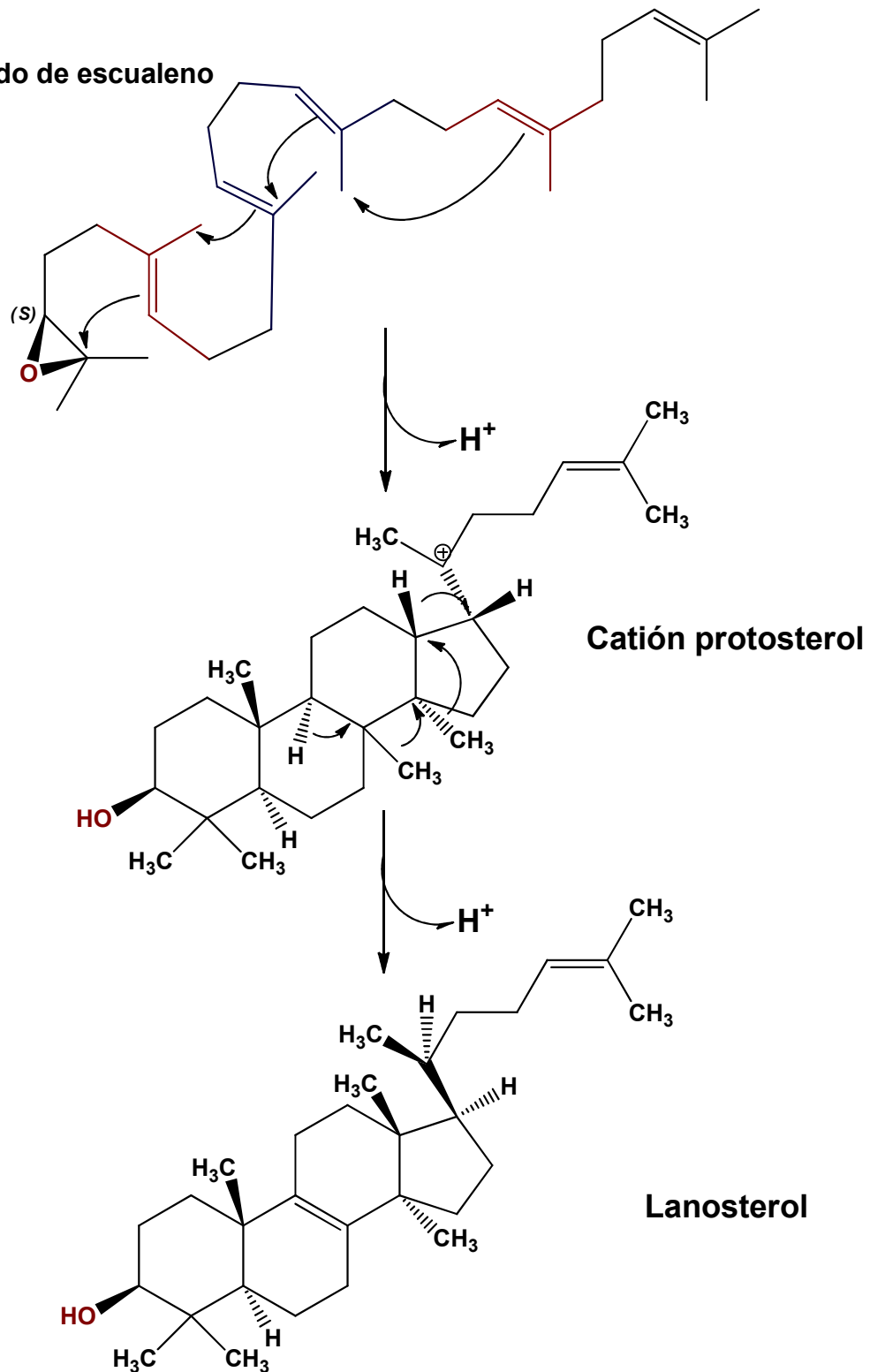


2,3-EPÓXIDO ESCUALENO

(escualeno activado) se cicla, generándose lanosterol (reacción catalizada por la *óxidoescualeno-ciclasa*). Esta enzima fija al epóxido del escualeno en una conformación tal que se logra la protonación del oxígeno; y el carbocation se reorganiza hasta sintetizarse lanosterol.

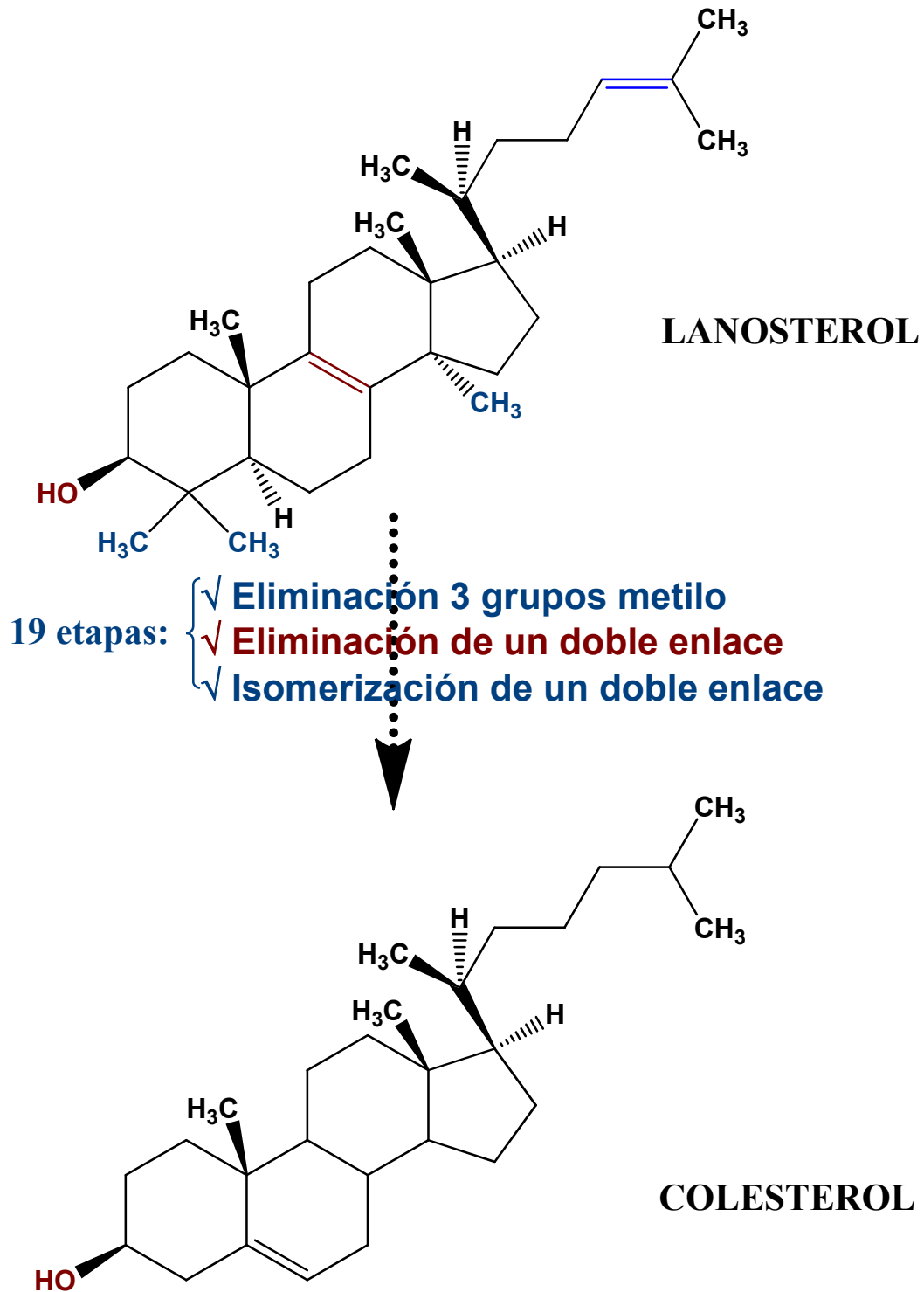
A continuación, el epóxido de escualeno

2,3-Epóxido de escualeno



Finalmente, el lanosterol se convierte en Colesterol mediante un complejo proceso en el cual se eliminan tres grupos metilo, se reduce un doble enlace (los equivalentes de reducción son aportados por el NADPH) y se produce la

isomerización de otro doble enlace. Así, la molécula de Colesterol tiene 27 átomos de carbono.



Regulación de la biosíntesis del colesterol.-

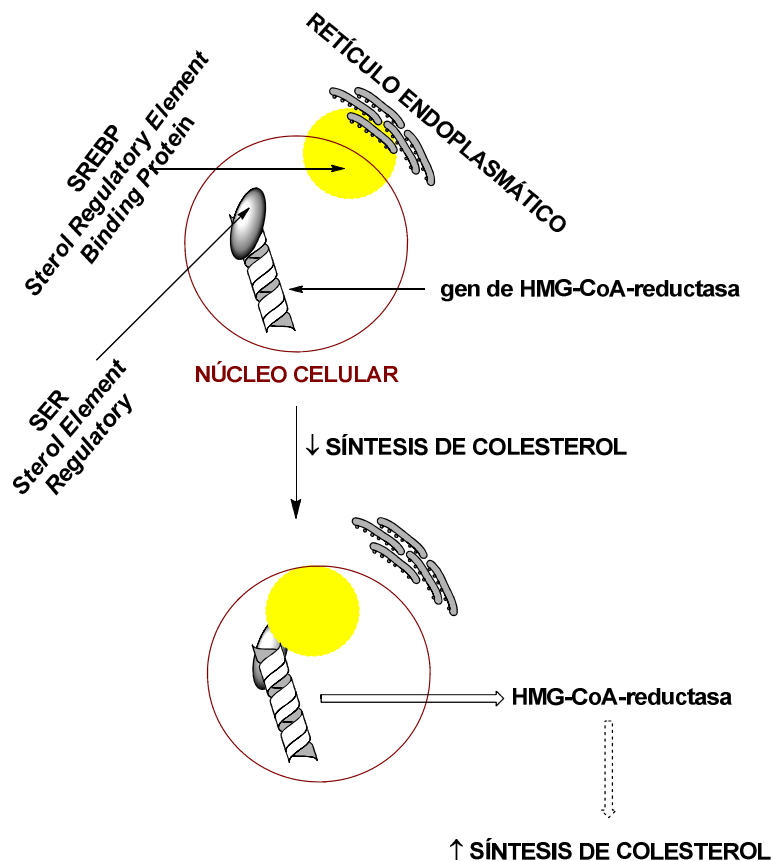
El colesterol proviene tanto de la dieta como de la síntesis de novo a partir del acetil~CoA, biosíntesis que tiene lugar preferentemente en el hígado; y, en menor medida, en el intestino.

El organismo de un adulto sano con una ingesta de colesterol baja, sintetiza diariamente alrededor de 800mg de colesterol.

La regulación de la síntesis de colesterol depende de la actividad de la enzima alostérica que cataliza la síntesis de mevalonato, esto es, la "3-hidroxi-5-metil-glutaril-CoA-reductasa" (de modo abreviado **HMG-CoA-reductasa**).

¿Cómo se controla la actividad de esta enzima?. Fundamentalmente de cuatro maneras:

- 1) **Regulación de la transcripción del gen que codifica la síntesis de HMG-CoA-reductasa:** la intensidad de la transcripción del gen que codifica la enzima HMG-CoA-reductasa, depende de un factor de transcripción denominado *SREBP* (*sterol regulatory element binding proteína*). La transcripción del gen se activa cuando SREBP se une a una corta secuencia de ADN denominada *SER* (*sterol regulatory element*), situado en el extremo 5' del gen de la reductasa. En su estado inactivo, *SREBP* se halla anclado en la membrana del retículo endoplasmático o del núcleo. Cuando disminuye la concentración de colesterol, el dominio amino-terminal de *SREBP* se libera de su unión a la membrana mediante dos escisiones proteolíticas específicas. El factor de transcripción migra al núcleo, se une a *SER* (*sterol regulatory element*) y, como resultado, se incrementa la transcripción del gen que codifica HMG-CoA-reductasa. En cambio, cuando la concentración de colesterol aumenta *SREBP* no se libera y la transcripción no se activa.



- 2) **Regulación de la traducción del ARN_M de la enzima:** se inhibe por metabolitos no esteroles derivados del mevalonato, pero también por el colesterol de la dieta.

- 3) **Regulación de la proteolisis del enzima**: el enzima HMG-CoA-reductasa tiene un dominio de membrana que detecta las señales que activan su degradación; y un dominio en el citosol que lleva a cabo la catálisis. En respuesta al incremento de la concentración de esteroides, el dominio inserto en la membrana modifica su conformación, efecto que se transmite al dominio citosólico, haciéndolo más susceptible a la proteolisis. La regulación de la proteolisis puede modificar la cantidad de enzima disponible hasta 200 veces.
- 4) **Regulación de la actividad del enzima mediante fosforilación**: HMG-CoA-reductasa, al igual que ocurre con la acetil-CoA-carboxilasa (que cataliza la síntesis de ácidos grasos) se desconecta por una proteína-quinasa AMP-dependiente, de tal suerte que cuando la concentración de ATP es baja, la síntesis de colesterol cesa.

Los mecanismos descritos de regulación de la síntesis de colesterol se modulan por intermediación de receptores sensibles a la presencia de colesterol en sangre.

Zaragoza, 13 de febrero de 2012

Dr. José Manuel López Tricas
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria
Zaragoza