



Jennifer Sherlyn Castellanos Santiz

Ensayo de la Biosíntesis del colesterol

QFB. Hugo Najera Mijangos

Licenciatura en Medicina Humana

1er Semestre

2do Parcial

Comitán de Domínguez Chiapas , a 3 de Diciembre de 2024

Introducción

La biosíntesis del colesterol es un proceso metabólico fundamental en el organismo que permite la producción de colesterol, una molécula clave en la fisiología humana. Es un lípido esencial que desempeña múltiples funciones como los componentes estructurales de las membranas celulares, un precursor de las hormonas esteroideas, los ácidos biliares de la vitamina D.

Este proceso ocurre principalmente en el hígado y en menor medida en otros tejidos y tiene lugar en el citoplasma y retículo endoplásmico. La biosíntesis de colesterol de basa en la conversión de Acetil-CoA en el colesterol a través de una serie de reacciones enzimáticas complejas y reguladas, siendo la enzima clave HMG-CoA reductasa.

En esta enzima es el punto de control principal de la ruta, ya que esta cataliza la conversión de HMG-CoA en el mevalonato un paso límite y altamente regulado.

En este proceso es energéticamente costoso ya que requiere de la participación de ATP y NDH Como un cofactor y su regulación esta finamente controlada para mantener el equilibrio entre las necesidades metabólicas del colesterol y evitar su acumulación excesiva que puede contribuir a las enfermedades como la aterosclerosis.

También está influenciada por factores como la dieta las hormonas y los niveles intracelulares del colesterol.

Síntesis del colesterol: Un proceso fundamental para la biología humana

La biosíntesis del colesterol es un proceso metabólico esencial para el funcionamiento adecuado de las células humanas, involucrando una serie de reacciones químicas complejas que permiten la producción de este lípido crucial. El colesterol es fundamental para diversas funciones, como la formación de las membranas celulares, la producción de hormonas esteroideas y la síntesis de vitamina D, entre otros. Este proceso ocurre principalmente en el hígado, aunque también puede tener lugar en otros tejidos como las glándulas adrenales y la piel. La vía mevalonato es la ruta principal a través de la cual se genera el colesterol en el organismo, y esta síntesis se encuentra fuertemente regulada por mecanismos intracelulares.

Fases de la biosíntesis del colesterol

La biosíntesis del colesterol es un proceso multifásico y altamente coordinado que requiere la acción de varias enzimas y moléculas intermedias. Este proceso comienza con la conversión de la acetil-CoA en compuestos más complejos. Una de las primeras etapas clave es la formación de mevalonato.

Formación de Mevalonato

El proceso de síntesis de colesterol inicia con la conversión de acetil-CoA en acetoacetil-CoA, una reacción catalizada por la enzima tiolasa. Posteriormente, dos moléculas de acetoacetil-CoA se condensan para formar HMG-CoA (3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA) por la acción de la enzima HMG-CoA sintetasa. Esta etapa es fundamental porque HMG-CoA actúa como precursor de mevalonato, que es un intermediario clave en la producción del colesterol. La conversión de HMG-CoA en mevalonato es catalizada por la enzima HMG-CoA reductasa, la cual utiliza NADPH como cofactor. Este paso es crucial ya que la actividad de la HMG-CoA reductasa está estrictamente regulada por los niveles intracelulares de colesterol, de modo que cuando los niveles de colesterol son altos, esta enzima se inhibe, lo que limita la producción de colesterol.

Formación de Isoprenoides

Una vez formado el mevalonato, el siguiente paso en la biosíntesis del colesterol implica la conversión de este intermediario en moléculas denominadas isoprenoides, que son unidades básicas para la construcción de compuestos más complejos. El mevalonato se somete a dos reacciones de fosforilación que resultan en la formación de isopentenil pirofosfato (IPP) y su

isómero dimetilalil pirofosfato (DMAPP). Estas moléculas actúan como bloques constructivos para formar estructuras mayores. La conversión de mevalonato en IPP y DMAPP ocurre en el citoplasma, mediada por enzimas específicas que agregan grupos fosfato a las moléculas intermedias.

Una vez formados, el IPP y el DMAPP sirven como unidades fundamentales para la síntesis de moléculas más grandes como el geranylgeranyl pirofosfato (GGPP), una molécula de 20 carbonos que juega un papel esencial en la biosíntesis del colesterol.

Condensación de Isoprenoides para formar Escualeno

Las moléculas de IPP y DMAPP se condensan en una serie de reacciones que dan lugar a la formación de geranylgeranyl pirofosfato (GGPP). Este compuesto de 20 carbonos sirve como precursor para la formación de escualeno, una molécula lineal de 30 carbonos. La enzima escualeno sintasa cataliza esta condensación, un paso crítico en la formación de colesterol. El escualeno, aunque aún no es colesterol, contiene una estructura básica que posteriormente se modificará en las fases finales del proceso para producir el colesterol.

Ciclización del Escualeno

El escualeno es una molécula lineal que, para convertirse en colesterol, necesita pasar por una serie de reacciones enzimáticas adicionales. En esta etapa, el escualeno se convierte en un compuesto cíclico conocido como lanosterol, a través de la acción de la escualeno epoxidasa, que introduce un grupo epóxido en el escualeno. Este epóxido se transforma en lanosterol mediante una serie de reacciones enzimáticas adicionales, las cuales remodelan la estructura lineal del escualeno hacia una forma cíclica.

Conversión de Lanosterol a Colesterol

Una vez formado el lanosterol, la última fase de la biosíntesis del colesterol involucra una serie de modificaciones químicas que transforman el lanosterol en colesterol. El lanosterol sufre una serie de desmetilaciones, reducciones y ciclopropanaciones, lo que da como resultado la formación del colesterol. Estos pasos incluyen la eliminación de un grupo metilo en la posición C14 del lanosterol, entre otros cambios que finalmente conducen a la producción del colesterol. Este paso es esencial para completar la biosíntesis del colesterol y asegurar que la célula tenga el colesterol necesario para la estructura de las membranas celulares y la producción de hormonas esteroides.

Regulación de la biosíntesis del colesterol

La biosíntesis del colesterol no es un proceso aleatorio, sino que está rigurosamente regulado para mantener el equilibrio adecuado de colesterol en el organismo. Un mecanismo de retroalimentación clave es la regulación de la HMG-CoA reductasa, la enzima responsable de la conversión de HMG-CoA en mevalonato. Cuando los niveles de colesterol intracelular son elevados, la actividad de esta enzima se inhibe, lo que disminuye la producción de colesterol. Además, la proteína SREBP (proteína unida a elementos reguladores de esteroides) juega un papel importante en la regulación de la biosíntesis. Las proteínas SREBP controlan la transcripción de los genes que participan en la síntesis de colesterol, ajustando su expresión en función de los niveles de colesterol en las células.

Además, factores externos como el consumo de grasas saturadas o trans pueden alterar la regulación de la biosíntesis del colesterol, favoreciendo su acumulación en el cuerpo. La regulación precisa de este proceso es crucial para mantener la homeostasis lipídica y evitar trastornos metabólicos como la dislipidemia o la aterosclerosis.

Conclusión

Comprender la biosíntesis del colesterol y su regulación es fundamental como ya se mencionó para desarrollar estrategias terapéuticas, como el uso de inhibidores de la HMG-CoA reductasa, que ayuda a controlar los niveles de colesterol en pacientes con hipocolesterolemia y otras dislipidemias, contribuyendo así la prevención de algunas enfermedades cardiovasculares y mejorando la salud general.

Referencia

Nelson, D. L., & Cox, M. M. (2017). *Lehninger Principles of Biochemistry* (7th ed.). New York: W.H. Freeman.