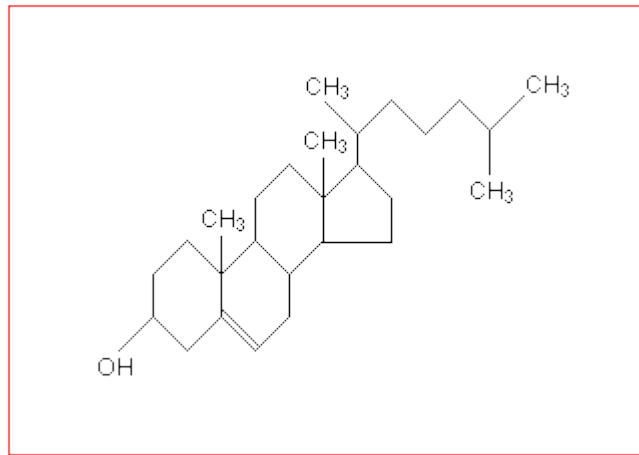


## Propiedades bioquímicas y biológicas

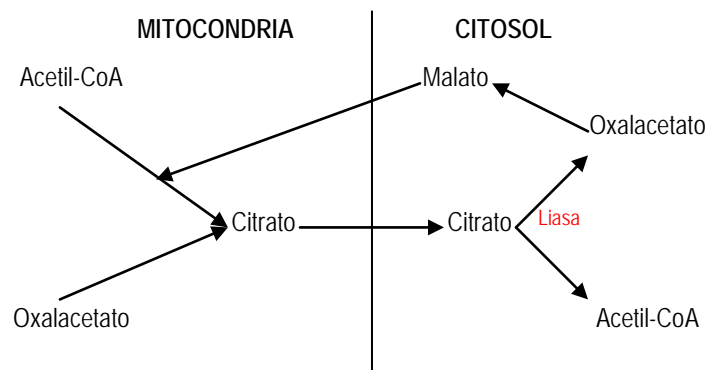
- ⇒ El colesterol es un derivado del **ciclopentano perhidrofenantreno**.
- ⇒ En el carbono 17 tiene una cadena lineal de 8 carbonos.
- ⇒ Posee un enlace entre el carbono 5 y el carbono 6.
- ⇒ Además, un grupo OH en el carbono 3, le confiere un pequeño carácter apolar.



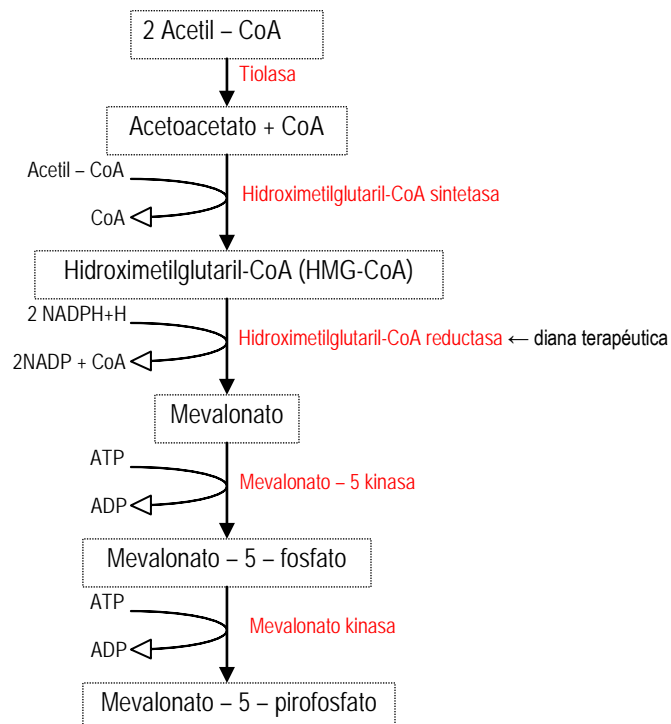
- ⇒ **Importancia:**
  - ⇒ Importancia estructural:
    - ⇒ Mantiene muchas propiedades biológicas.
    - ⇒ Mantiene la membrana plasmática, la cual necesita incorporar colesterol para mantener su fluidez. Esta molécula diferencia los procariontes de los eucariotes, los procariontes no tienen colesterol, los eucariotes sí. Es una molécula indicadora de la mejora evolutiva.
  - ⇒ Importancia metabólica:
    - ⇒ Precursor de hormonas esteroideas (mineral-corticoides, glucocorticoides, hormonas sexuales...)
    - ⇒ Precursor de ácidos y sales biliares (para la digestión de las grasas)
    - ⇒ Precursor de la vitamina D que participa en el **metabolismo fosfo-cálcico**.
- ⇒ El colesterol puede esterificarse con un **ácido graso** dando lugar a un **éster de colesterol**.
- ⇒ **COLESTEROL LIBRE:** colesterol con el OH libre, sin esterificar.
- ⇒ **COLESTEROL ESTERIFICADO:** colesterol con el OH esterificado a una cadena de ácido graso.
- ⇒ El colesterol libre puede reaccionar parte con el agua, el colesterol esterificado es **incapaz** de hacerlo.
- ⇒ El transporte de colesterol se realizará, por lo tanto, unido a proteínas transportadoras.
- ⇒ El **colesterol total en sangre** puede estar:
  - ⇒ Parte de él unidos a proteínas transportadoras (LDL y HDL)
  - ⇒ Disuelto (pequeña cantidad)
- ⇒ El colesterol transportado por HDL y LDL, junto con otras proteínas minoritarias (VLDL), suele medirse su cantidad en sangre para obtener el **perfil lipídico del individuo** y obtener una referencia que sirva de baremo para detectar un posible **riesgo cardiovascular**.
  - ⇒ **PERFIL LIPÍDICO** = col(HDL) + col(LDL) + col(disuelto) + col(otros)
- ⇒ El **perfil lipídico** se consigue con el sumatorio del colesterol y la cantidad de triglicéridos, junto con la relación entre el HDL-col/LDL-col.
- ⇒ El colesterol total debe moverse en un rango que va desde 150 – 250 mg/dL, aunque preferiblemente debe ser mucho menor a 250 mg/dL.
  - ⇒ El HDL-colesterol debe mantenerse entre 45 – 55 mg/dL.
  - ⇒ El LDL-colesterol debe estar entre 60 – 180 mg/dL.
- ⇒ Si hay un aumento alto de LDL y una disminución notable de HDL se da un aumento del riesgo cardiovascular.
- ⇒ La concentración de colesterol es **modulable** por la dieta. Normalmente la cantidad de colesterol que ingerimos se controla de forma endocrina, pero se puede alterar.
- ⇒ La mayor parte del colesterol del cuerpo lo sintetiza las células (1 g/día), el resto se aporta desde la dieta (0.3 g/día).
- ⇒ El colesterol se absorbe gracias a la actuación de dos hormonas esteroides que se sintetizan en el hígado y páncreas.

## Síntesis

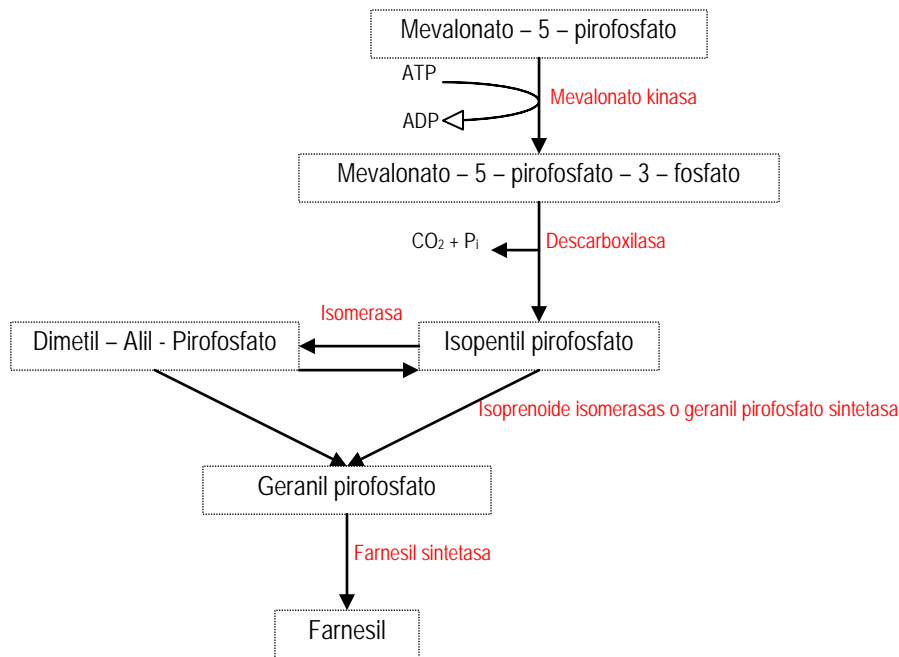
- ⇒ La síntesis de colesterol se inicia a partir del **acetil-CoA**, por lo que cualquier elemento, ya sea glucídico, protéico, etc, puede dar origen al colesterol.
- ⇒ Las primeras etapas de la síntesis de colesterol son idénticas a la elaboración de cuerpos cetónicos, con la única excepción de que la síntesis de colesterol se da en el **citósol**.
- ⇒ La síntesis es activa en el hígado e intestino.
- ⇒ El colesterol es muy abundante en el sistema nervioso ya que el 50%, aproximadamente, de las vainas de mielina está formado por colesterol. También es abundante y necesario en las glándulas endocrinas de hormonas esteroideas (**glándulas suprarrenales, glándulas sexuales...**)
- ⇒ Estructuralmente hablando, el colesterol, es importante en el sistema nervioso central, mientras que desde el punto bioquímico es imprescindible en las glándulas endocrinas (hormonas esteroideas y sexuales)
- ⇒ El acetil-CoA se encuentra en la mitocondria, por lo que debe salir de ella en forma de citrato hacia el citósol.



- ⇒ Las primeras etapas de la síntesis de colesterol son idénticas a la síntesis de cuerpos cetónicos.



- ⇒ A partir del mevalonato-5-pirofosfato-3-fosfato se obtiene geranil pirofosfato.



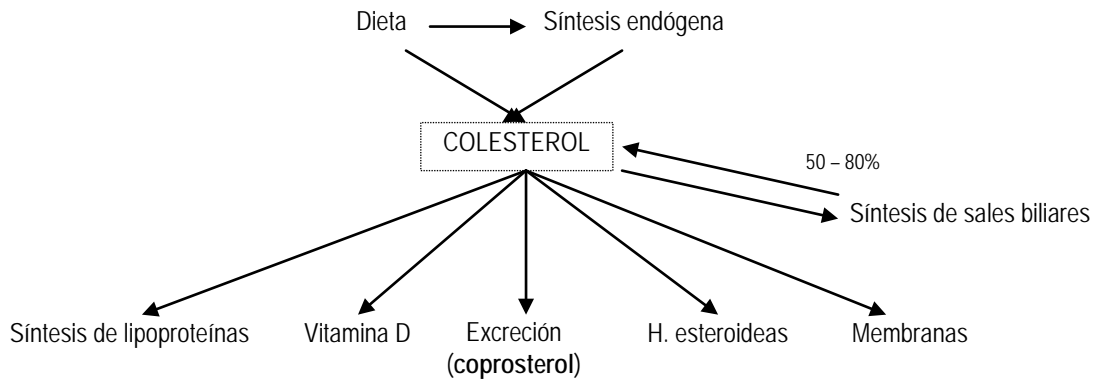
- ⇒ Las unidades isoprenoides serán las piezas que van a condensarse para dar lugar a cadenas hidrocarbonadas muy largas que se ciclarán y originarán a los metabolitos previos al colesterol.
- ⇒ Al **geranil pirofosfato** se le une el **isopentil pirofosfato** para dar lugar a un compuesto de 15 carbonos, el **farnesil pirofosfato**.
- ⇒ La unión de dos farnesiles pirofosfato originará el **escualeno** (30 carbonos) aún una molécula lineal.
- ⇒ Para la ciclación del **escualeno** hace falta la formación de un **epóxido** que se origina entre los carbonos 3' y 4'. Este es el paso previo para que se pueda ciclar la molécula.
- ⇒ La ciclación la lleva a cabo la **epóxidoesxulaeno ciclasa**
- ⇒ Así queda constituida la primera molécula ciclada: el **lanosterol**.
- ⇒ Hay 20 pasos reaccionales desde que se forma el **lanosterol** hasta que se llega a la formación del colesterol:

#### LANOSTEROL → ZIMOSTEROL → DESMOSTEROL → COLESTEROL

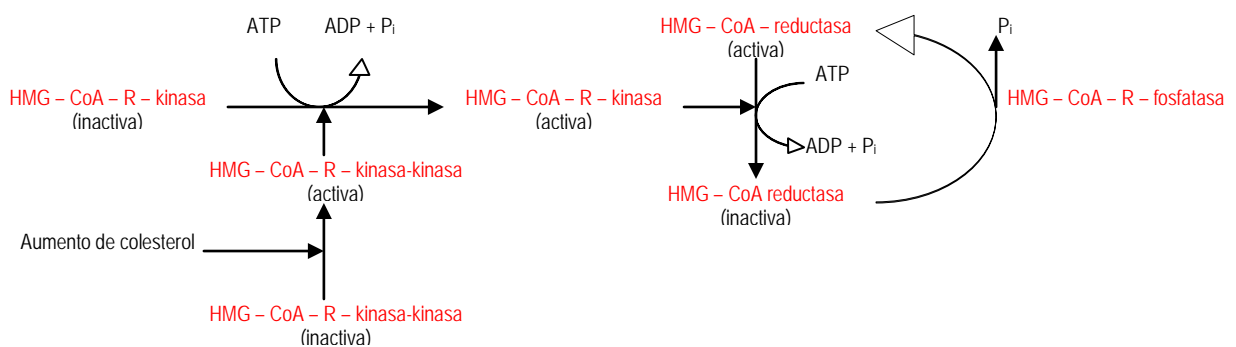
- ⇒ Esta estructura (**lanosterol**) sufre una serie de reacciones, unos pequeños cambios, algunos de los cuales no se conoce como se dan. La modificación de la molécula pasa por:
  - ⇒ Cambios de dobles enlaces
  - ⇒ Pérdida de metilos
  - ⇒ Pérdida del doble enlace del carbono 25
- ⇒ Al final de todos estos cambios queda constituido el **colesterol** de 27 carbonos.
- ⇒ **IMPORTANTE:**
  - ⇒ El acetil-CoA es el precursor
  - ⇒ Las primeras etapas de síntesis son iguales que las de los cuerpos cetónicos
  - ⇒ La reacción limitante está regulada por la **HMG-CoA reductasa**.
  - ⇒ El ácido mevalónico activo termina originando el colesterol.

### Regulación metabólica

- ⇒ El mecanismo de formación y destrucción está regulado por la concentración final del metabolito originado.
- ⇒ Se debe asegurar la concentración del metabolito y mantenerla constante. En el caso del colesterol esto es muy importante y sigue una regulación muy estricta.
- ⇒ Se debe tener en cuenta los mecanismos que dan origen al colesterol y los mecanismos que provocan su desaparición para entender el flujo de colesterol.



- ⇒ La **HMG-CoA reductasa** se controla por el producto de su reacción. Si queremos cambiar la concentración de colesterol se puede actuar sobre esta enzima.
- ⇒ Este control se puede realizar:
  - ⇒ Controlando la cantidad de enzima: a menor cantidad menor actividad y a la inversa.
  - ⇒ Controlando su actividad: mediante factores alostéricos, fármacos...
  - ⇒ El aumento de síntesis de **HMG-CoA reductasa** aumenta la degradación de colesterol y a la inversa.
- ⇒ **Regulación de su cantidad**
  - ⇒ Aumentando su expresión génica podemos aumentar la degradación de colesterol y si la disminuimos disminuir la cantidad de colesterol.
  - ⇒ Para aumentar la síntesis de HMG-CoA:
    - ⇒ Administrar insulina
    - ⇒ Administrar hormonas tiroideas
  - ⇒ Para disminuir la síntesis de HMG-CoA:
    - ⇒ Aumentar la concentración de colesterol (que actúa sobre factores transcripcionales)
    - ⇒ Aumentar el ácido mevalónico (significa lo mismo que aumentar el colesterol)
    - ⇒ Aumentar la concentración de glucagón y corticosteroides.
  - ⇒ Existen otros muchos mecanismo del control de la síntesis de **HMG-CoA reductasa**, pero estos son los más importantes.
- ⇒ **Regulación de su actividad**
  - ⇒ Mecanismos rápidos (modificaciones covalentes)
  - ⇒ La **HMG-CoA reductasa** se activa o se inhibe según las condiciones metabólicas.
  - ⇒ Actúa una HMG-CoA reductasa-R-kinasa-kinasa



- ⇒ La HMG-CoA reductasa-kinasa-kinasa se activa por el aumento de la concentración de colesterol y diferentes mecanismos.