

Metabolismo do Colesterol

Profa Alessandra Barone

www.profbio.com.br

Colesterol

- Esterol mais abundante no organismo
- Sintetizado em praticamente todos os tecidos, principalmente no fígado, córtex adrenal, intestino e gônadas.
- 25% de origem exógena e 75% endógena
- Não pode ser catabolizado a CO_2 e H_2O não sendo utilizado como combustível celular

Funções

- Participa na constituição das membranas celulares
- É convertido em sais e ácidos biliares onde participa do processo de emulsificação das gorduras
- Participa da produção de vitamina D importante no metabolismo do cálcio e fósforo

Funções

- É convertido a hormônios esteróis nos ovários (estrógeno e progesterona), nos testículos (testosterona) e córtex renal (mineralcorticóides e glicocorticóides)
- É armazenado nas células na forma de éster de colesterol.
- Hiperglicemia favorece sua síntese.

Síntese de colesterol

- Reações citoplasmáticas
- **1ª etapa: produção de mevalonato**
 - 3 moléculas de acetil coA = HMG-coA (hidroximetilglutaril coA)
 - HMG-coA é convertido à mevalonato através da **HMG-coA redutase** . Sofre 2 reduções por **NADPH** e libera 1 coA

Síntese de colesterol

- **2ª etapa: Formação da UI**
 - O mevalonato sofre adições de fosfato (3 ATP) e perda de CO_2 produzindo isopentenil pirofosfato ou unidade isoprenóide (UI) com 5 carbonos.
 - Para formação de IU foram utilizados :
 - 3 ATP
 - 2 NADPH
 - 3 acetil CoA
 - 1 descarboxilação

Síntese de colesterol

- **Formação de esqualeno**

- A condensação de várias unidades isoprenóides e sucessivas reações dão origem ao esqualeno (6 UI) com 18 moléculas de acetil coA
- UI + IU = Geranyl pirofosfato (10C)
- Geranyl pirofosfato + IU = farnesil-pirofosfato (15C)



NADPH NADP⁺

Síntese de colesterol

- ▶ **Formação do colesterol**
- ▶ O esqualeno (30C) dará origem ao colesterol depois de 3 demetilações ($-\text{CH}_3$)
- ▶ Colesterol – $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}$

Regulação da via de síntese

- A HMG coA redutase pode sofrer vários tipos de controle metabólico.
- 1. inibição retroativa: inibida pelo mevalonato e pelo colesterol.
- 2. regulação hormonal: insulina e hormônio tireoideano ativam a HMGcoA redutase, enquanto glucagon e glicocorticóides a inativam.

Regulação da via de síntese

- 3. Inibição gênica: aumento do colesterol intracelular diminui a expressão do gene da HMG coA redutase
- 4. Inibição por drogas: estatinas, por possuírem moléculas semelhantes ao mevalonato agem como inibidores competitivos com a HMG coA redutase

Referência bibliográfica

- FERREIRA, Carlos Parada; JARROUGE, Márcio Georges; MARTIN, Núncio Francisco. Bioquímica Básica. 9.Ed. São Paulo:Editora MNP, 2010. 356 p.
- MOTTA, Valter T. Bioquímica. 2.Ed. Rio de Janeiro: MedBook, 2001. 488p.
- STRYER, L. Bioquímica. 6ª Ed. Rio do Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.