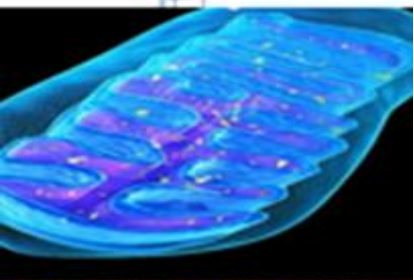




UNIVERSIDADE ESTADUAL DE RORAIMA
CURSO DE MEDICINA
Disciplina: Bioquímica
MÓDULO 3: Anabolismo e Integração Metabólica



AULA 14
METABOLISMO DO COLESTEROL



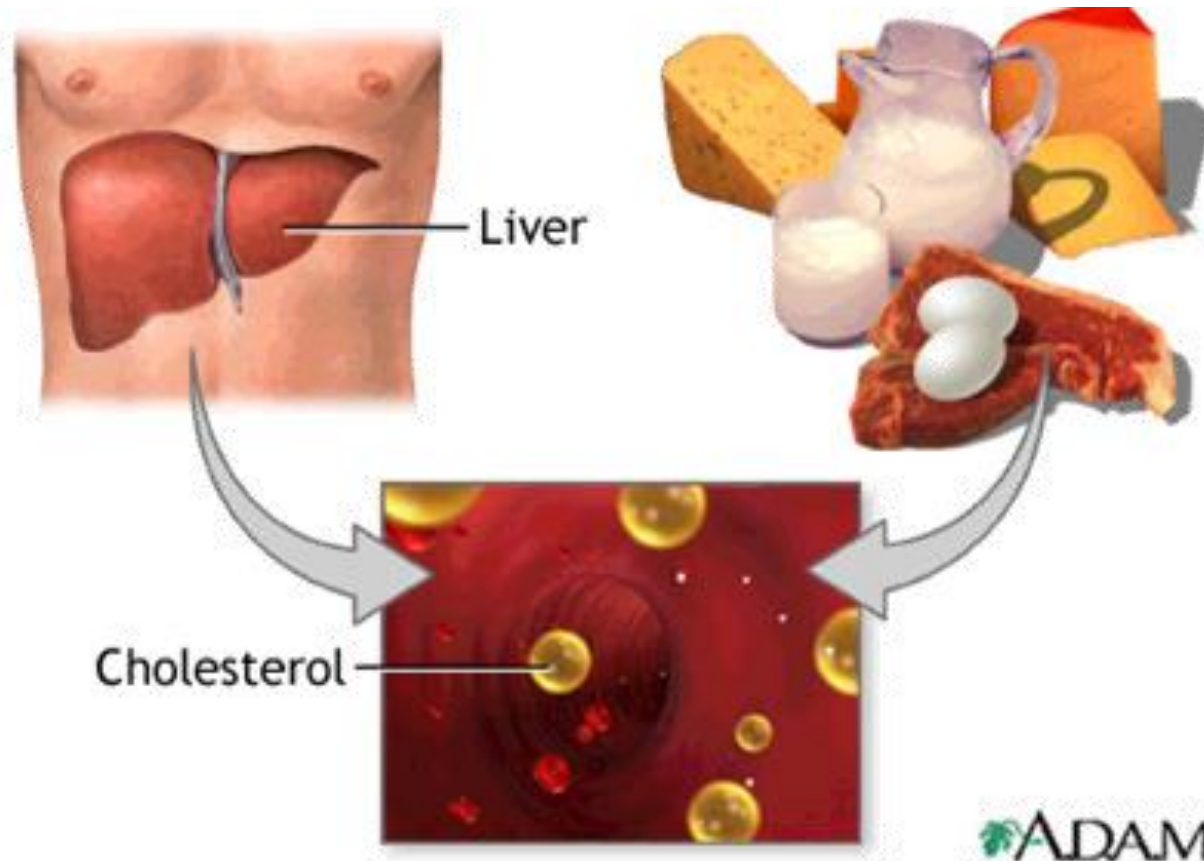
Prof. Higo Nasser S. Moreira
Doctor Scientiae em Bioquímica Aplicada
Universidade Federal de Viçosa – Brasil



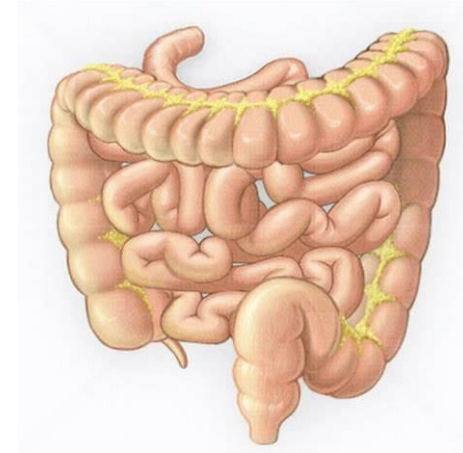
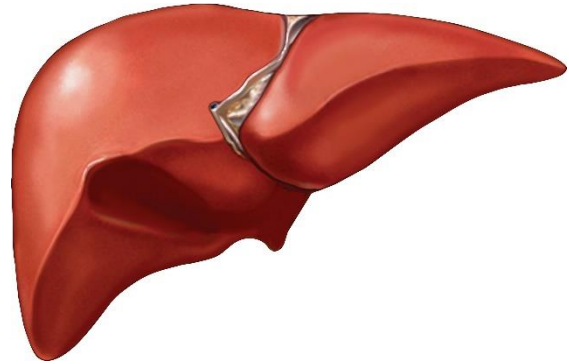
Boa Vista – Roraima

ORIGEM DO COLESTEROL ENDÓGENO

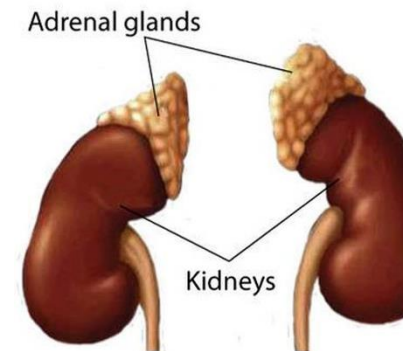
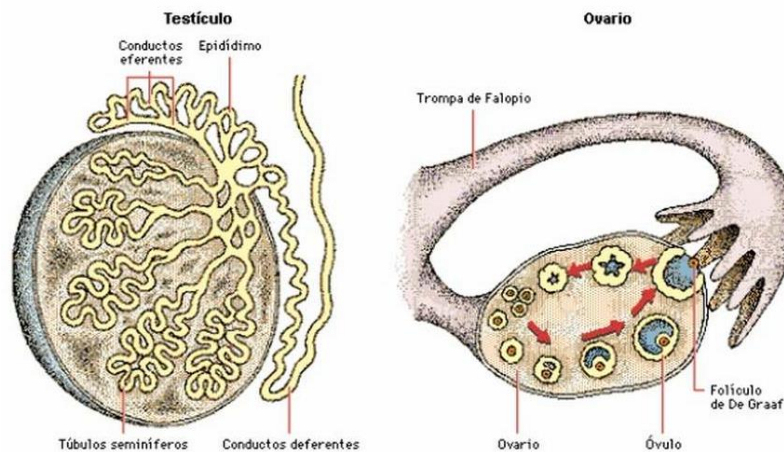
- ✓ Sintetizado por praticamente todos os tecidos (Fígado, Intestino, gônadas e glândula adrenal)
- ✓ Metade fornecido pela dieta;
- ✓ Produto Típico do Metabolismo Animal (Gema de Ovo, Carne, Fígado)



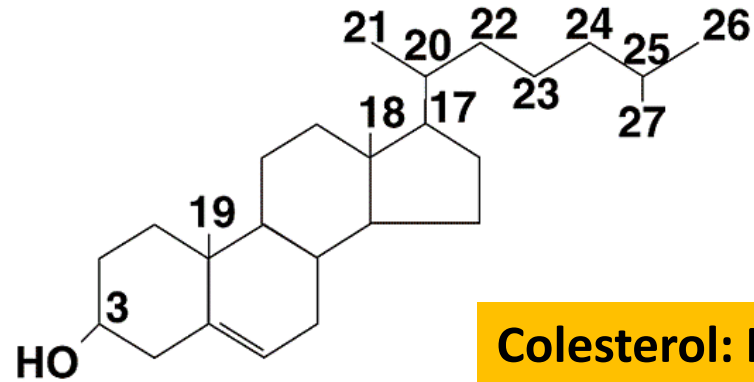
LOCAL DE SÍNTESE DO COLESTEROL



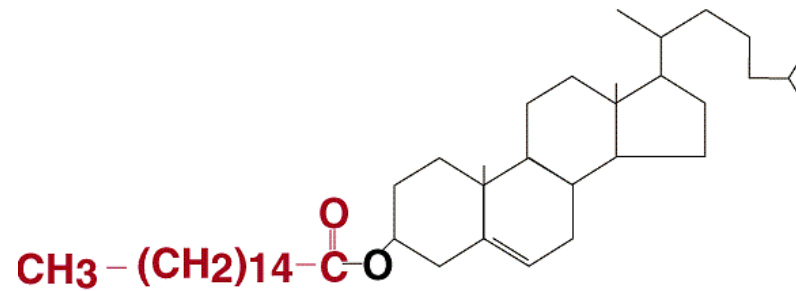
NO RE E NO CITOSOL DE CÉLULAS DO FÍGADO, INTESTINO, GLÂNDULA ADRENAL E GÔNADAS.



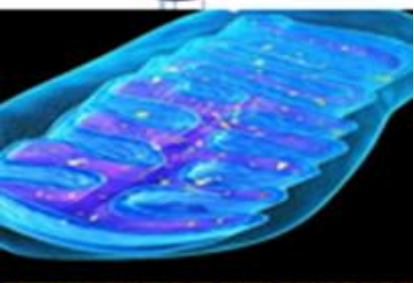
FORMAS DO COLESTEROL



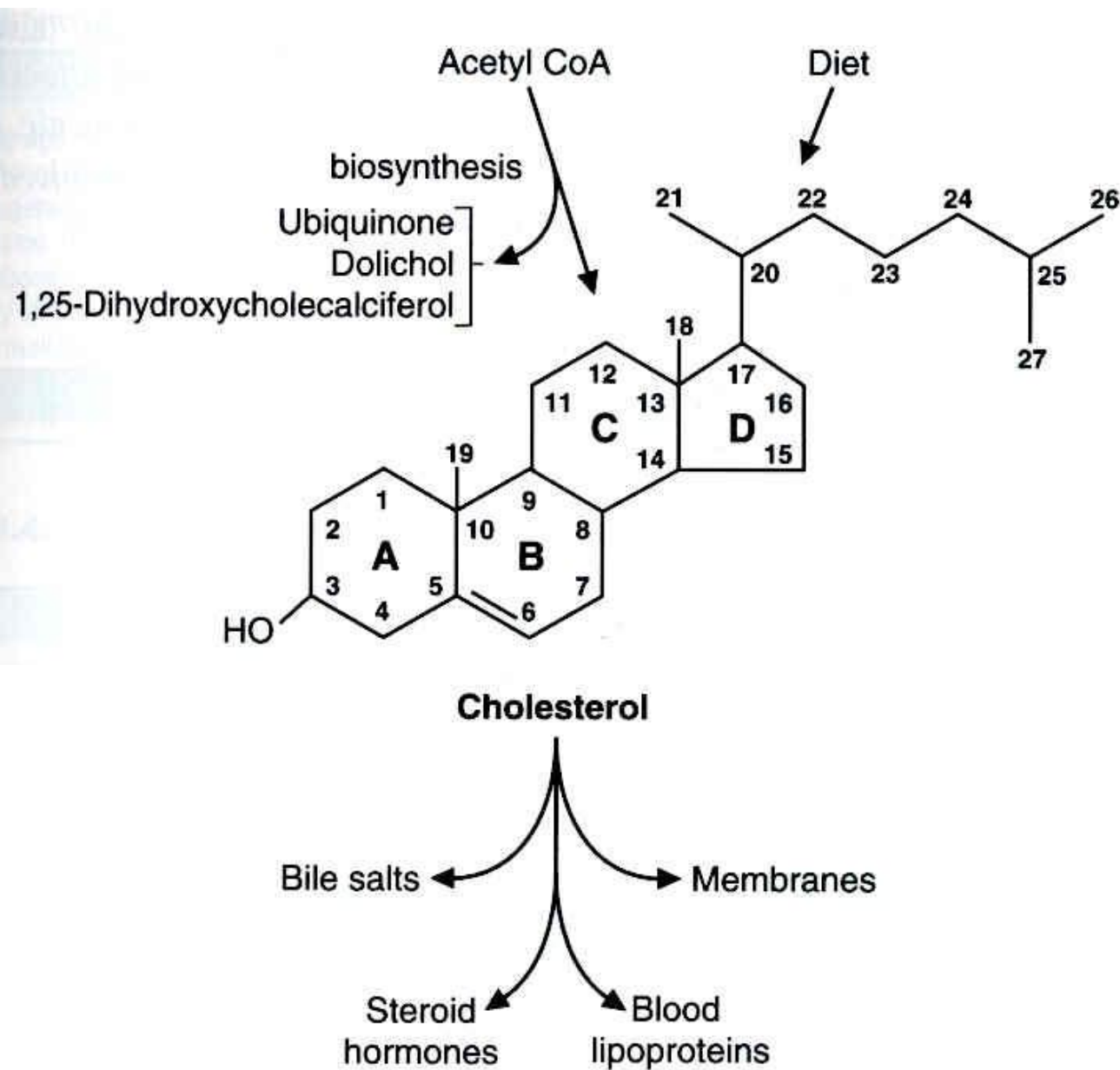
Colesterol: Forma obtida na dieta

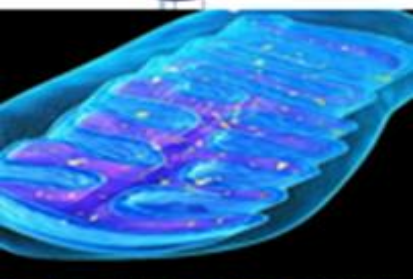


**Éster de colesterol: Forma endógena do colesterol
(armazenamento e lipoproteínas)**



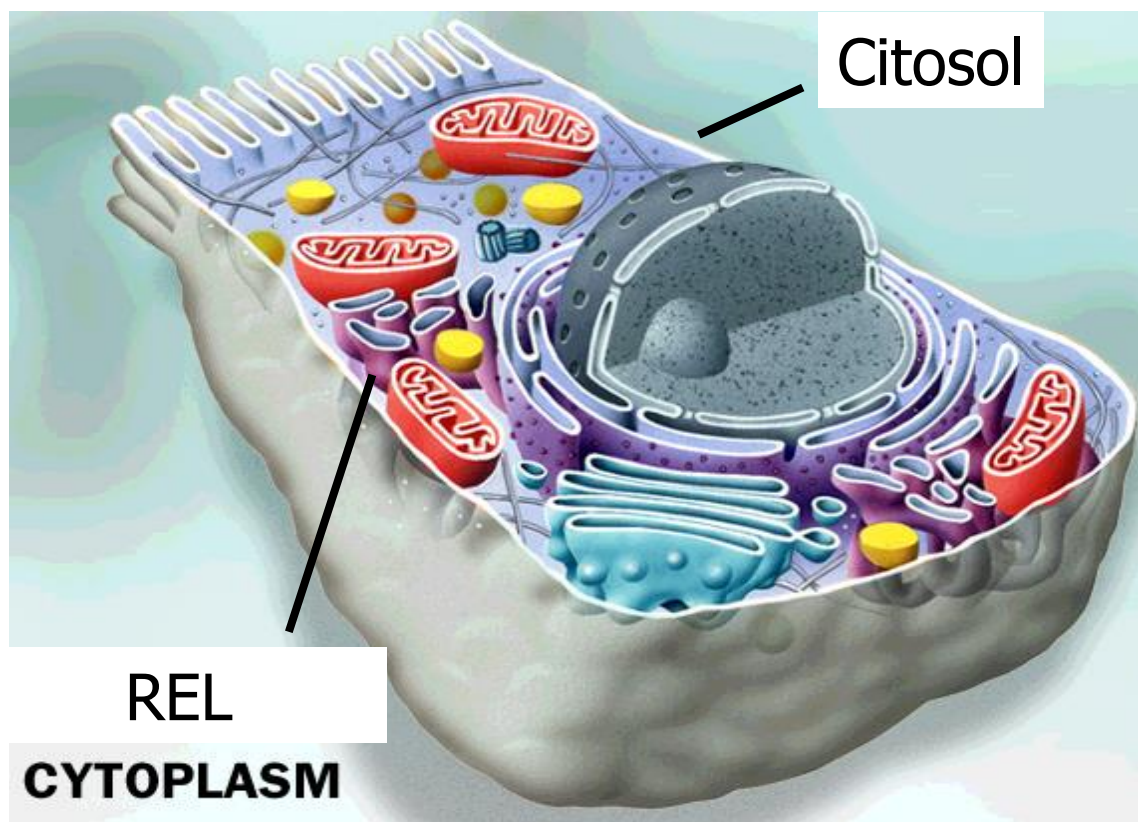
DESTINOS DO COLESTEROL





LOCAL DA SÍNTESE DE COLESTEROL

No RETÍCULO ENDOPLASMÁTICO LISO e no citosol de todos os tecidos, principalmente o fígado e o intestino

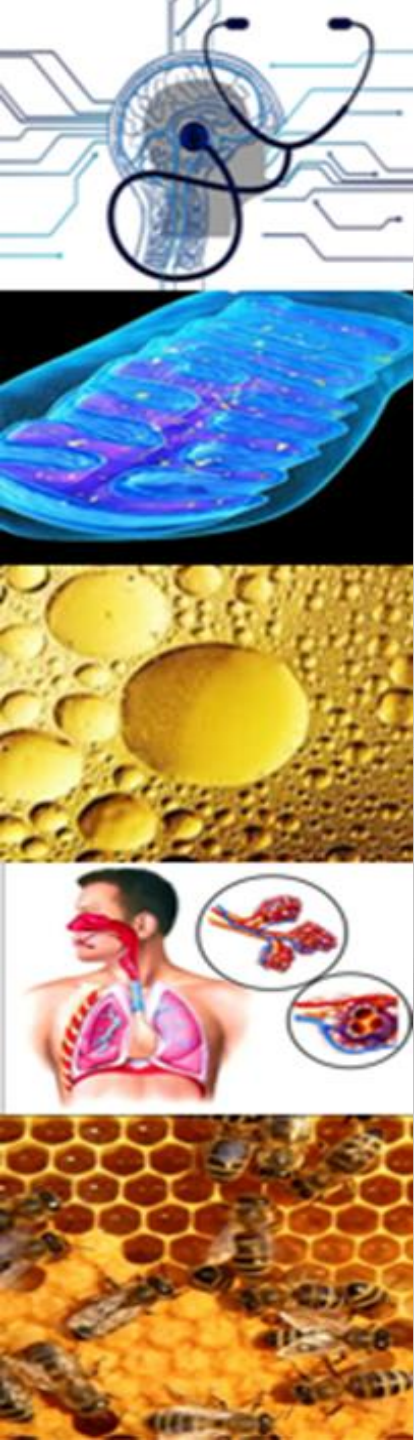


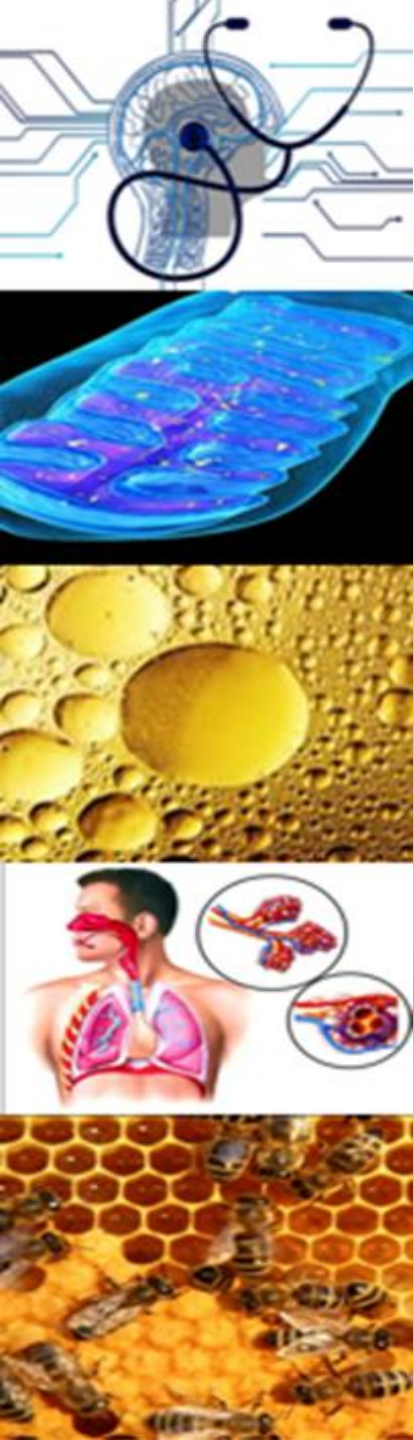
✓ Primeiras reações similares a da rota que produz corpos cetônicos → HMG CoA

Momento Metabólico da Síntese:
Durante o estado alimentado, quando há uma ingestão insuficiente de colesterol para suprir a demanda.

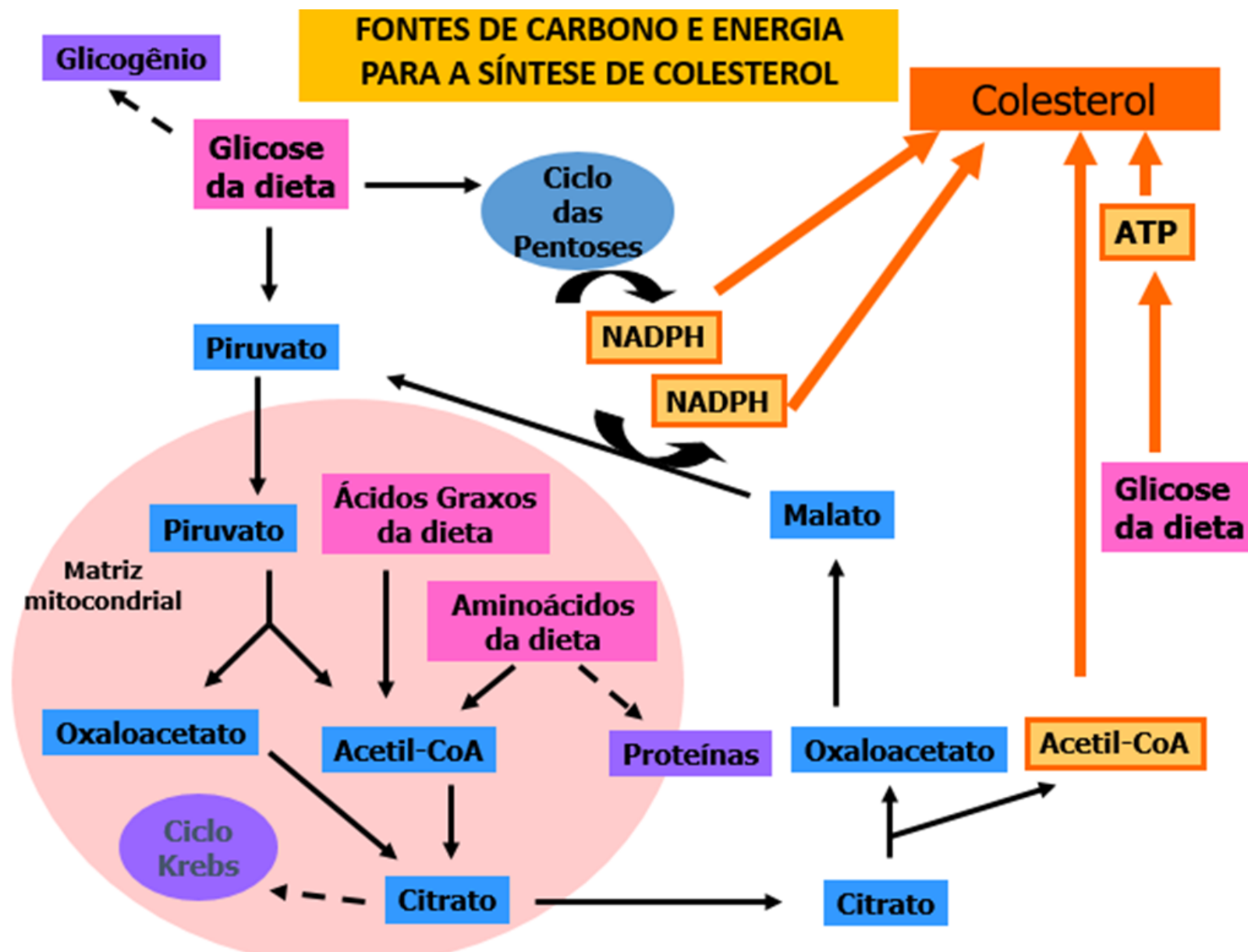
EM QUAL MOMENTO METABÓLICO COLESTEROL É SINTETIZADO?

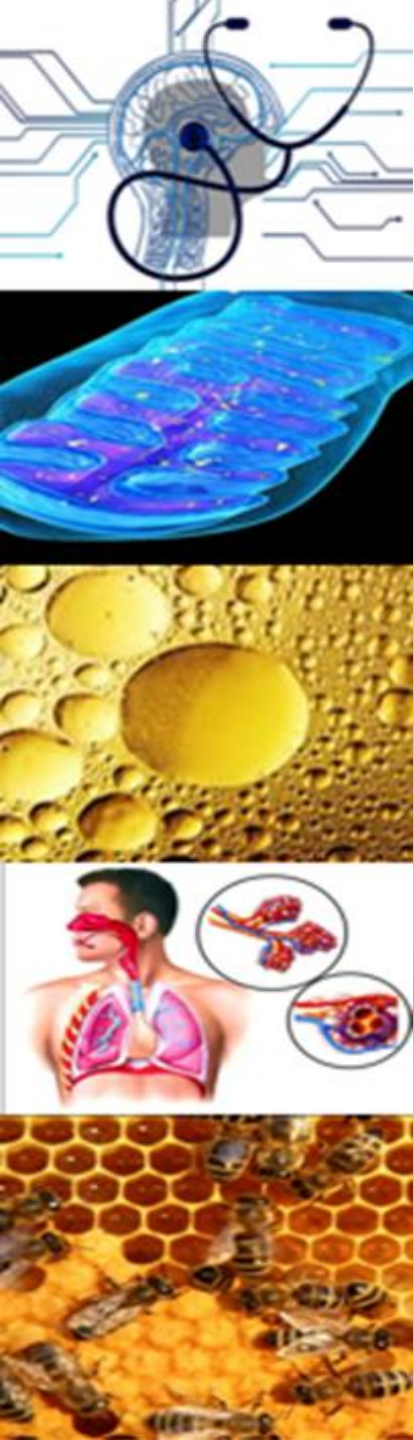
Durante o estado ALIMENTADO, caso haja uma ingestão insuficiente de colesterol para suprir a demanda





BIOSSÍNTESE DO COLESTEROL

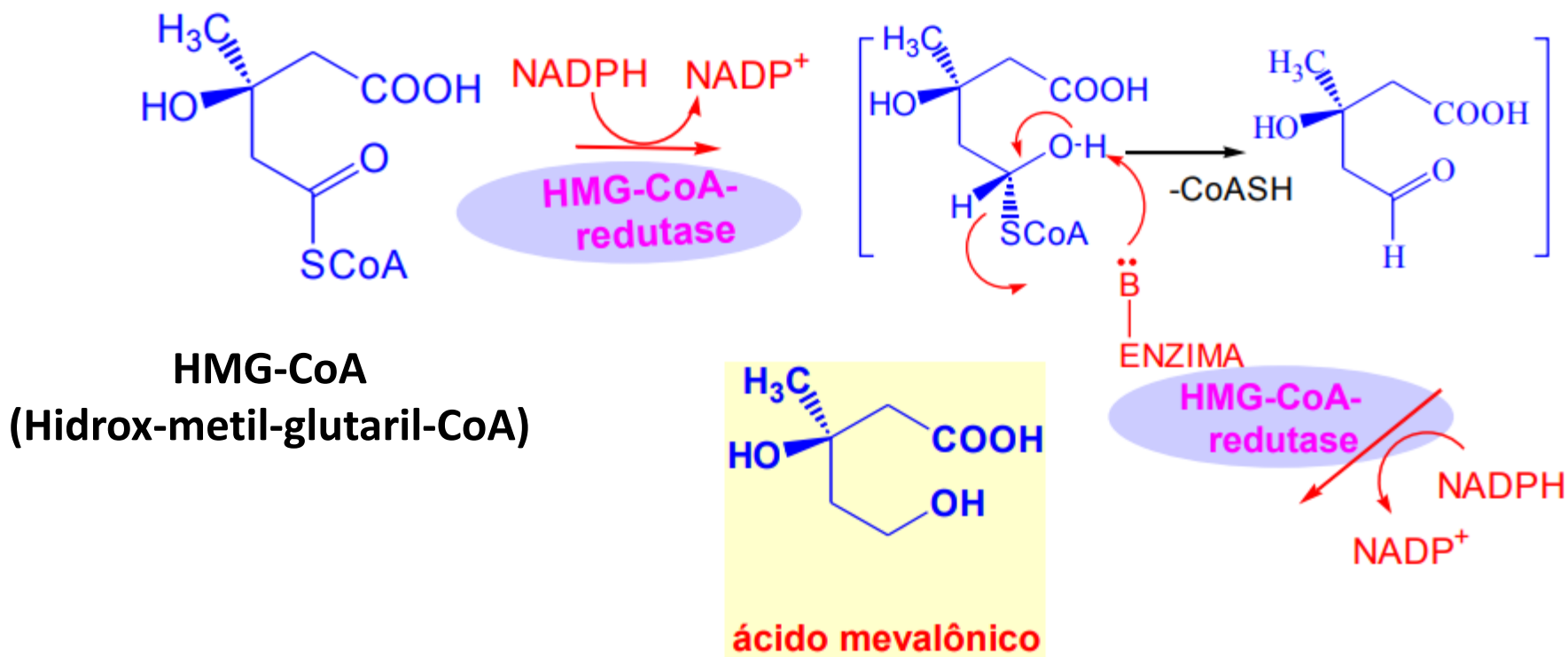
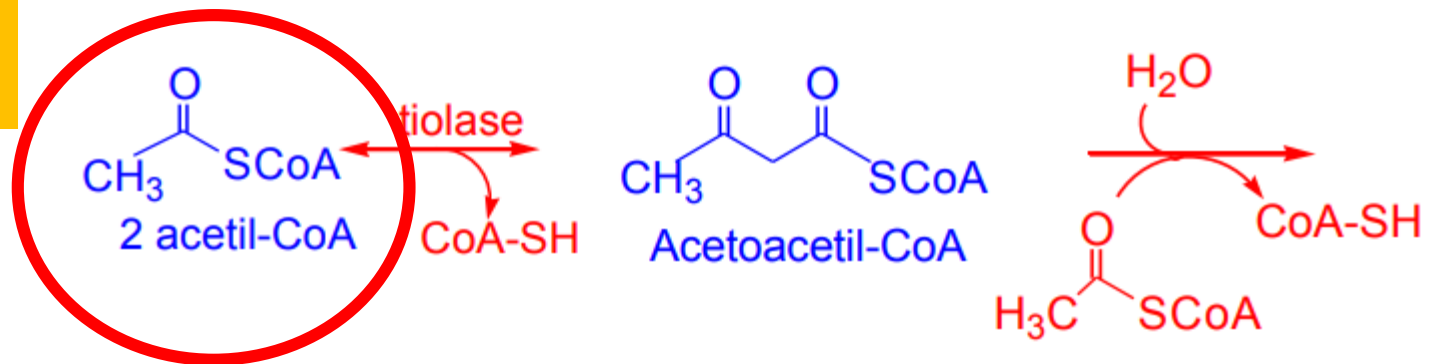


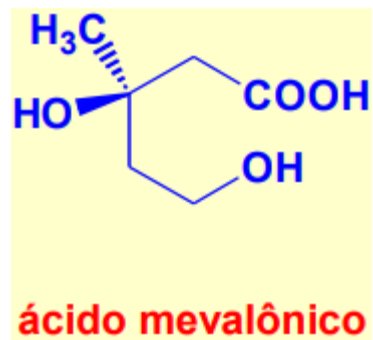
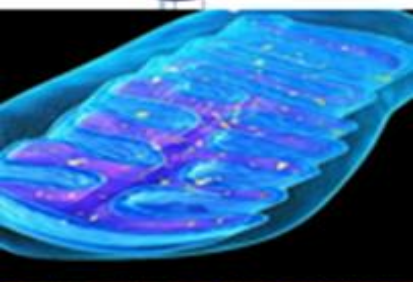


Excesso de
Acetil-CoA
(ESTADO
ALIMENTADO)

SÍNTESE DO COLESTEROL

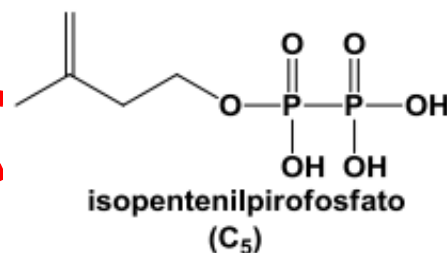
Etapa inicial de formação do mevalonato





ETAPAS DA SÍNTESE DE COLESTEROL

Mevalonato



Heme A

Vitamina K

Ubiquinona

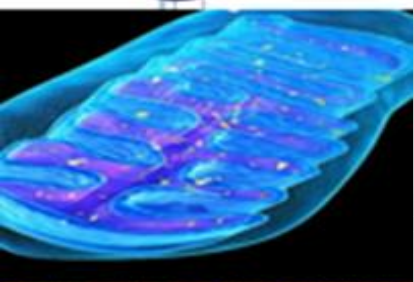
Carotenóides

Vitamina A

Vitamina E

Colesterol

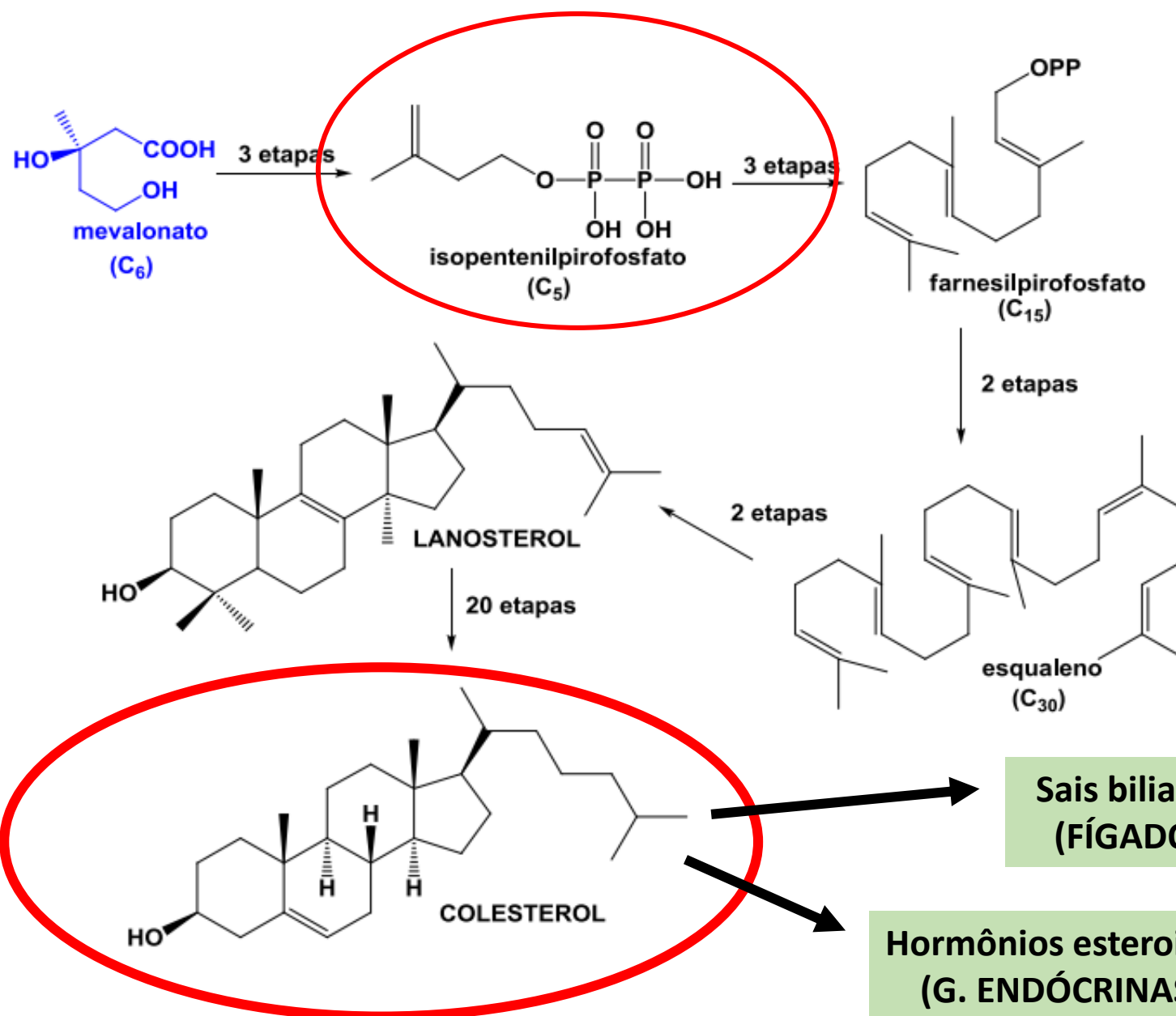
ISOPENTENIL
PIROFOSFATO

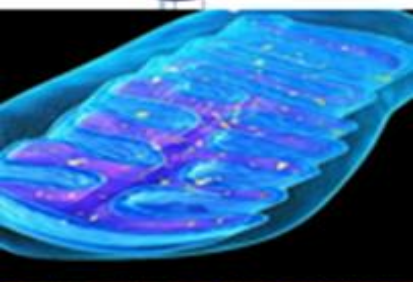


Unidade isoprênica

SÍNTESE DO COLESTEROL

Formação do colesterol

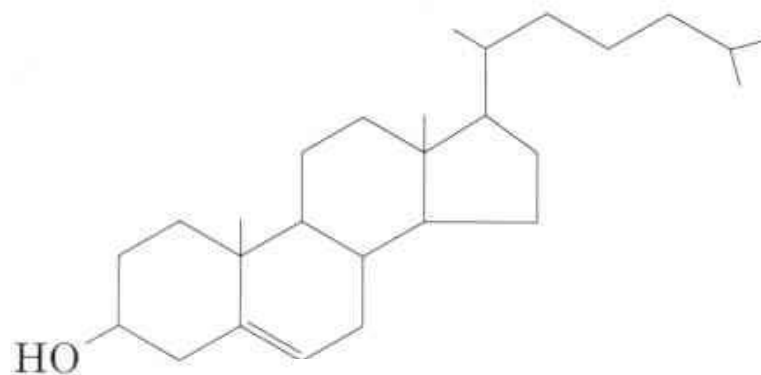




ESTERIFICAÇÃO DO COLESTEROL INTRACELULAR

O colesterol intracelular pode ser esterificado

Acil-CoA Colesterol Aciltransferase (ACAT)

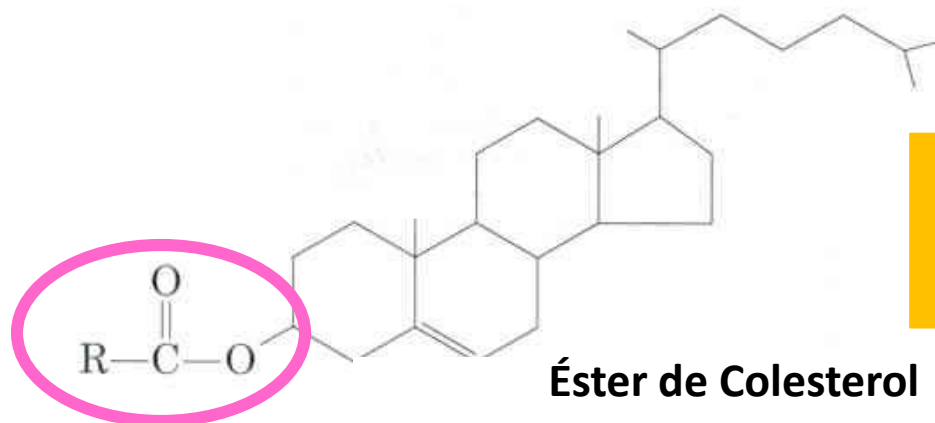


Colesterol

**Acil-CoA colesterol
Aciltransferase (ACAT)**

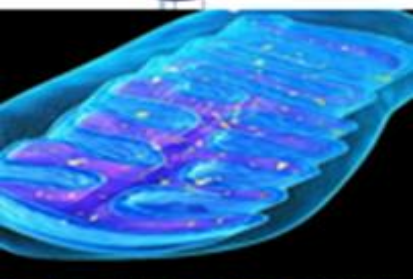
Acil-CoA Graxo

SHCoA



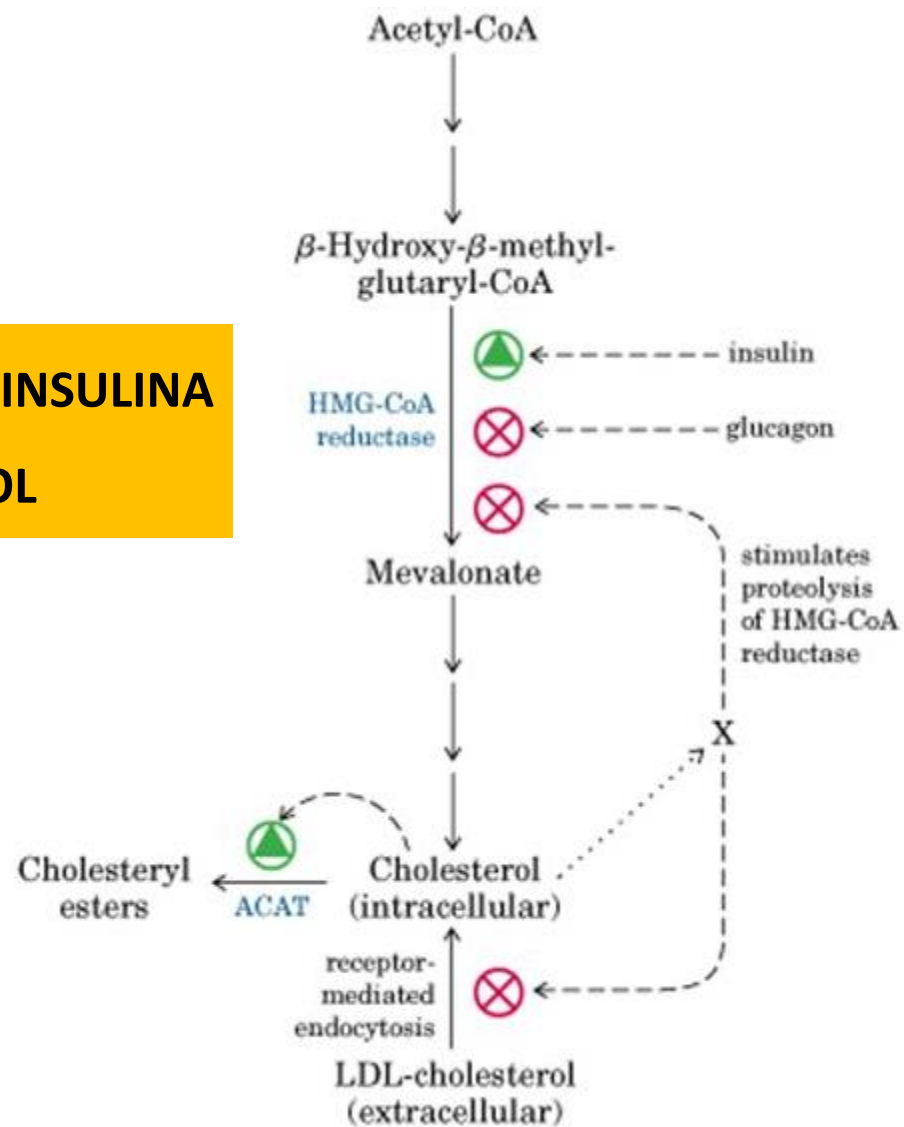
Éster de Colesterol

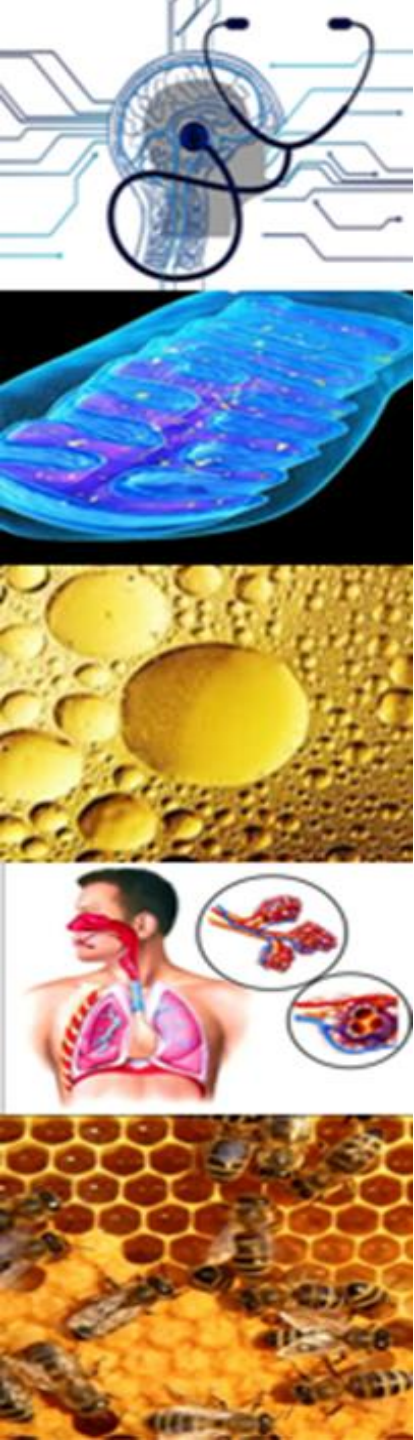
**Forma de
armazenamento do
colesterol na célula**



**HMG-CoA redutase é estimulada por INSULINA
e inibida por GLUCAGON e COLESTEROL**

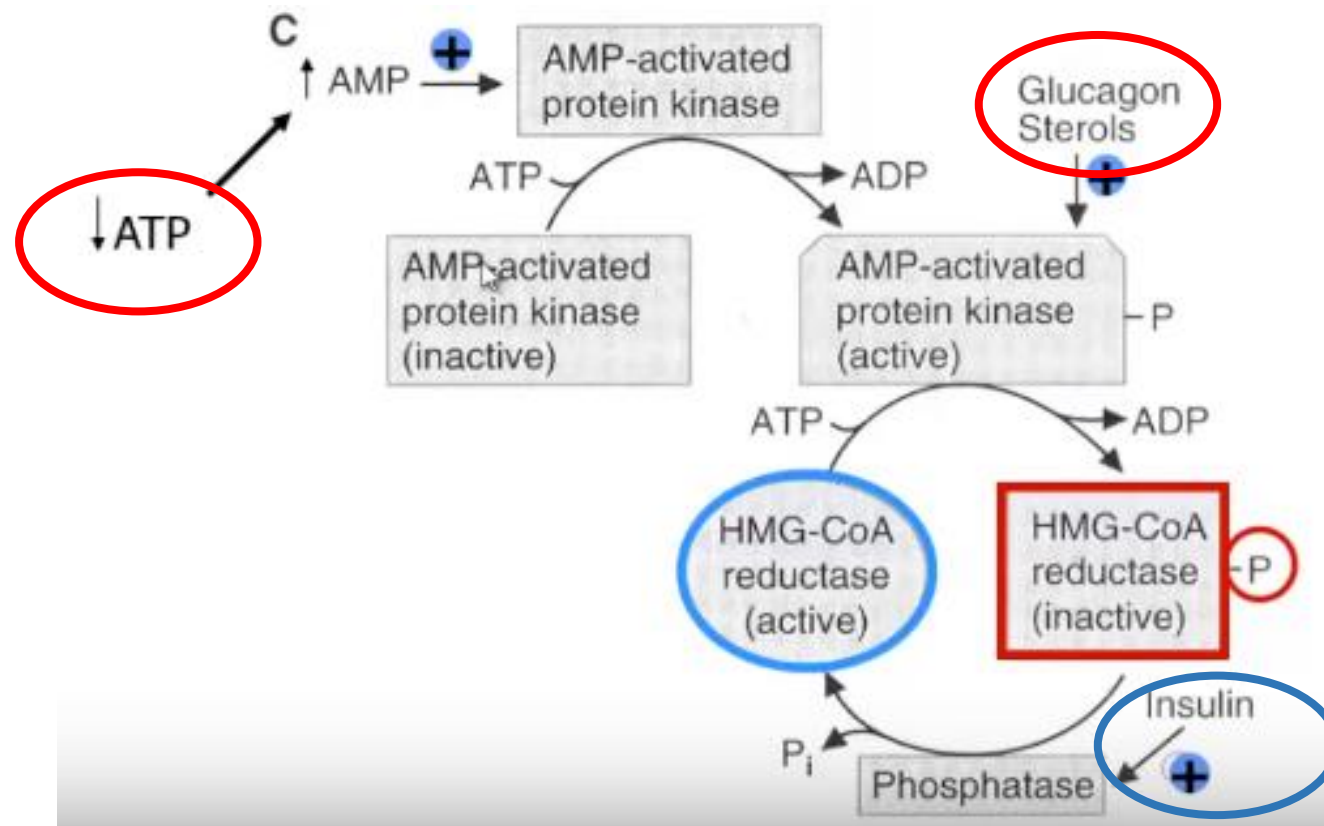
REGULAÇÃO DA SÍNTESE DE COLESTEROL



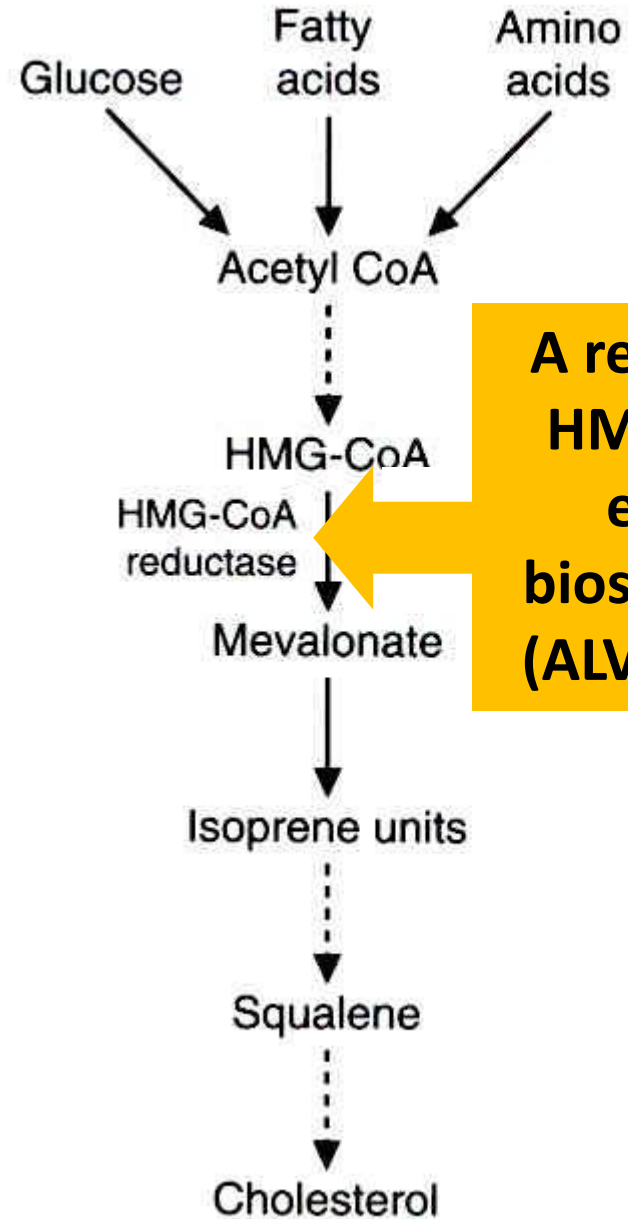


HMG-COA TAMBÉM É REGULADA POR FOSFORILAÇÃO

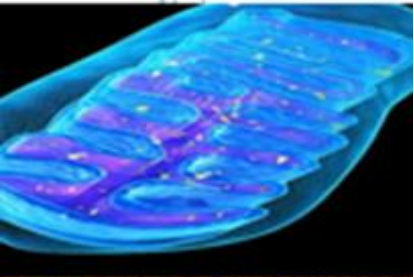
- ✓ A HMG-CoA redutase também é regulada por fosforilação.
- ✓ Ativada pela INSULINA e inibida pelo baixo nível de ATP (alta necessidade energética)
- ✓ Inibida pelo GLUCAGON e pelo COLESTEROL intracelular.

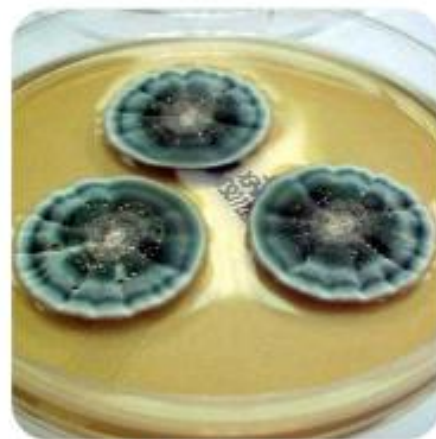
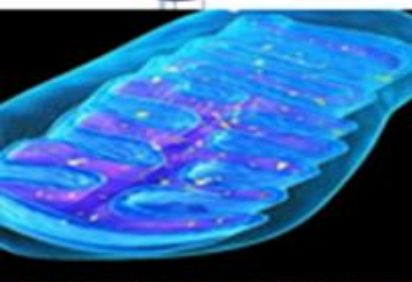


REGULAÇÃO DA SÍNTESE DE COLESTEROL



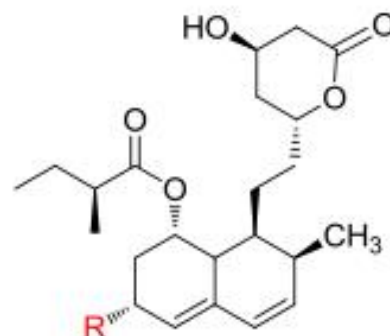
A reação catalizada pela HMG-CoA redutase é a etapa limitante da biossíntese de colesterol (ALVO PARA FÁRMACOS)





Mevastatina
Penicillium citrinum
(Sankyo
Pharmaceuticals)

Lovastatina / Mevastatina



$R = CH_3$ lovastatina (Mevacor)
 $R = H$ mevastatina (Compactin)

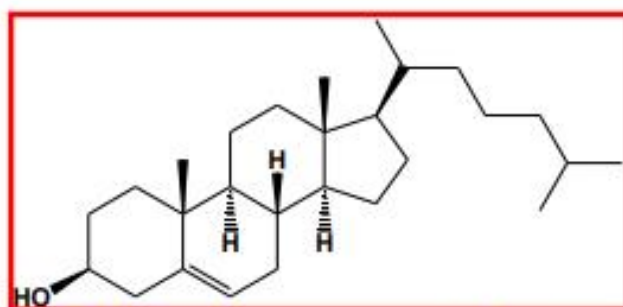


Lovastatina
Aspergillus terreus
(Merck)

Estatinas

**Novo e único mecanismo
de ação**

1987: introduzida no mercado



Colesterol – componente de
membranas celulares e precursor de
androgênios, estrogênios,
progesterona e adrenocorticóides

✓ nova possibilidade de intervenção
terapêutica para redução dos níveis
sanguíneos de colesterol;

✓ inibição da enzima HMG-CoA
redutase de forma altamente potente,
bloqueando a biossíntese de colesterol



REGULAÇÃO DA SÍNTESE DE COLESTEROL

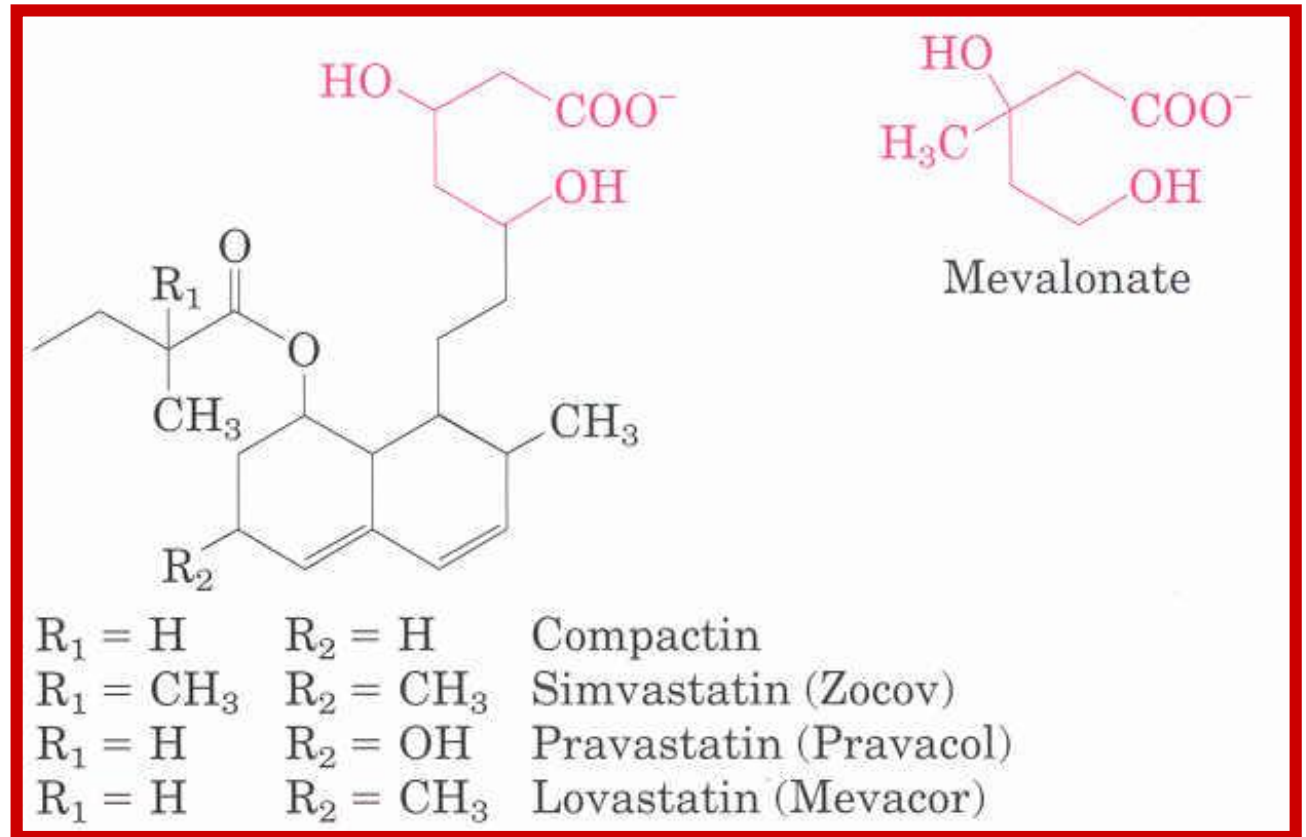
As estatinas como a provostatina, a lovostatina a compactina e a simvastatina são utilizados no tratamento da hipercolesterolemia elas inibirem a HMG-CoA redutase

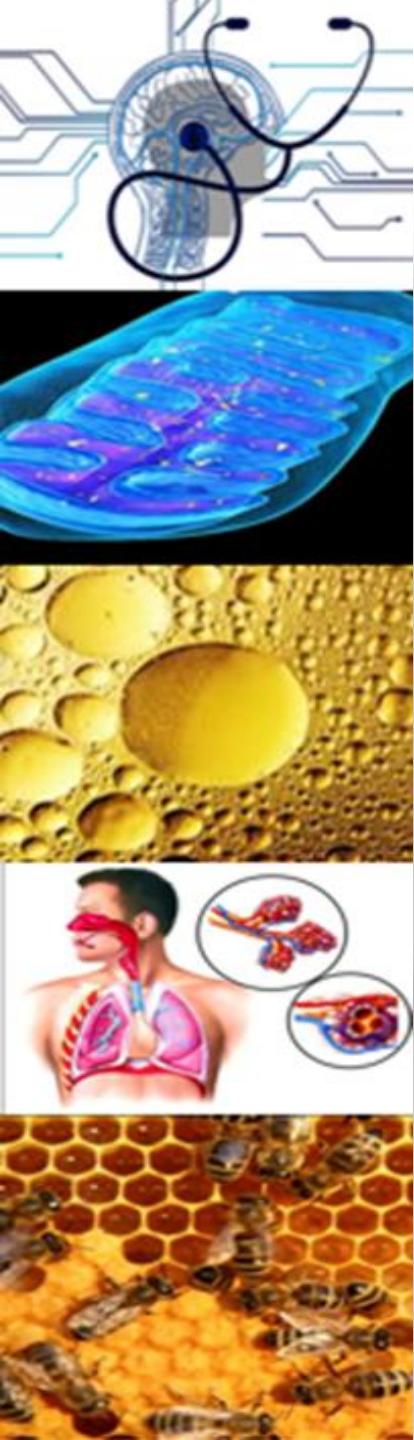
HMG-CoA

**HMG-CoA
redutase**

Mevalonato

Colesterol





REGULAÇÃO DA SÍNTESE DE COLESTEROL

CONTROLE PÓS-TRADUCIONAL

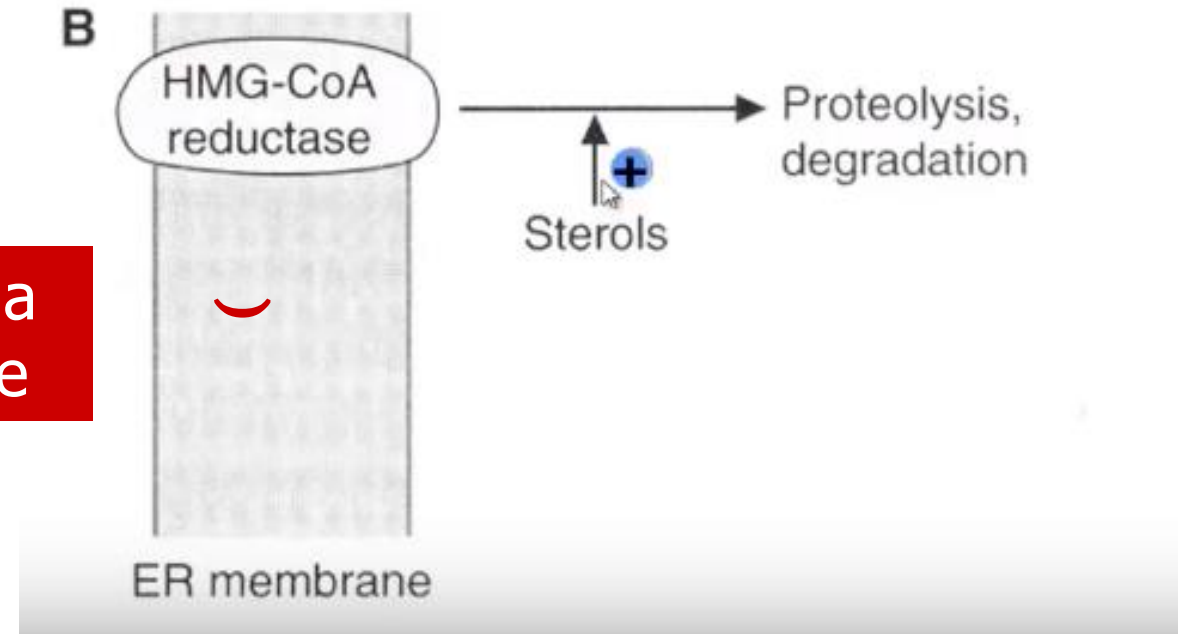
HMG-CoA

HMG-CoA
redutase

Mevalonato

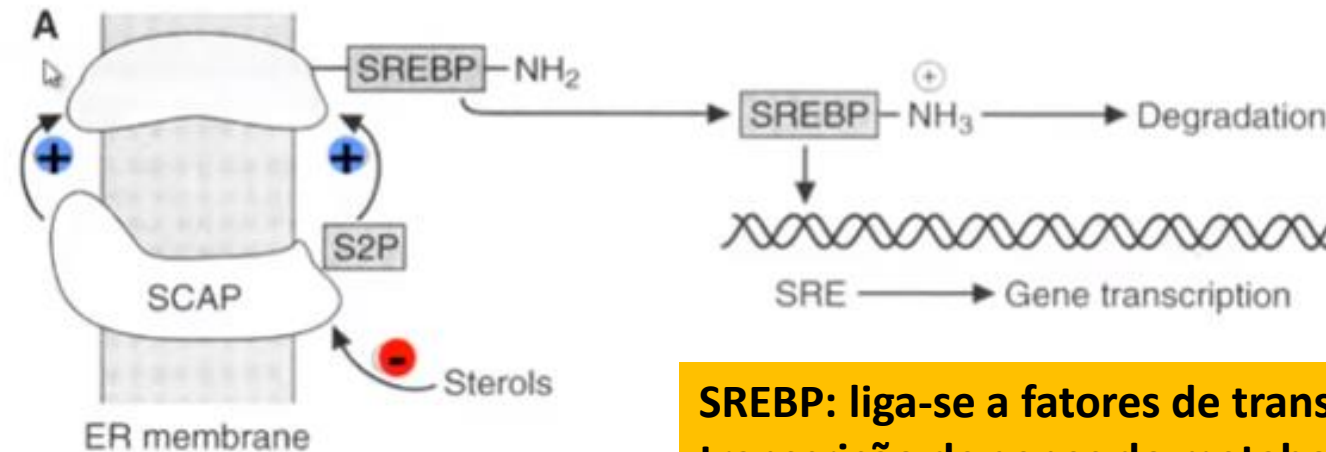
Estimula a
proteólise

Colesterol



REGULAÇÃO DA EXPRESSÃO DA HMG-COA REDUTASE

A síntese do mRNA para HMG-CoA Redutase é controlada pela família de proteínas chamadas SREBP. A SREBP-1 é uma proteína integral de membrana do ER. Sua porção N-terminal ativa a transcrição da HMG-CoA redutase.



SREBP: liga-se a fatores de transcrição ativando-os para transcrição de genes do metabolismo do colesterol.

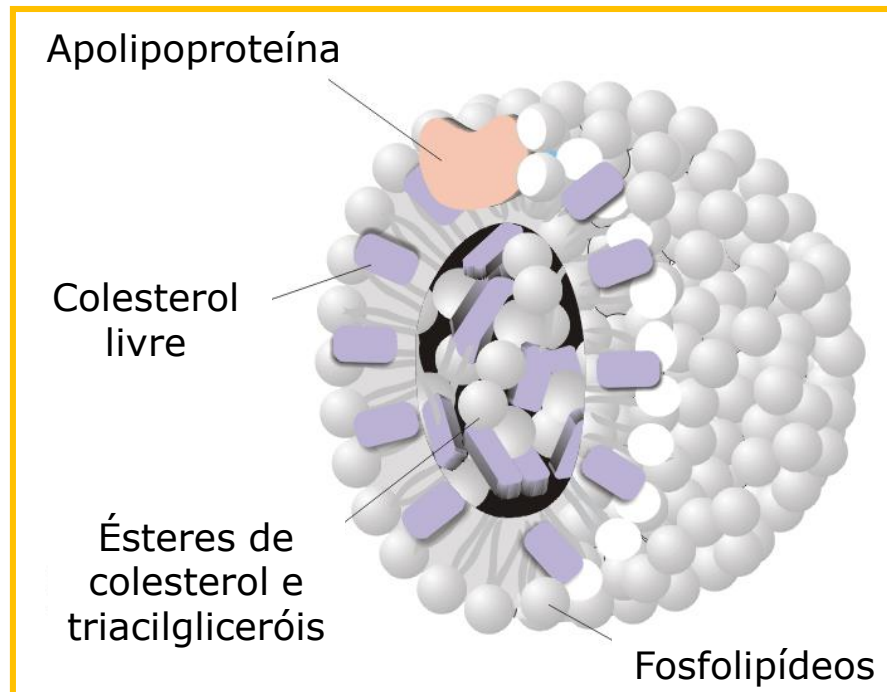
SREBP: Proteína ligadora de elementos responsivos ao esterol

SCAP: Cliva SREBP liberando-a para ativação do promotor que controla a expressão da HMG-CoA Redutase

TRANSPORTE DO COLESTEROL

Lipoproteínas

- ✓ São associações entre proteínas e lipídeos encontradas na corrente sanguínea. Transportam e regulam o metabolismo dos lipídeos no plasma.
- ✓ A fração protéica das lipoproteínas denomina-se APOPROTEÍNA, e se divide em 5 classes principais: Apo A, B, C, D e E – e várias subclasses.



✓ Quilomícron = lipoproteína menos densa, TRANSPORTADORA DE TRIACILGLICEROL EXÓGENO NA CORRENTE SANGUÍNEA

✓ HDL = “Lipoproteína de Alta Densidade”. Principal transportadora de colesterol DOS TECIDOS PARA O FÍGADO

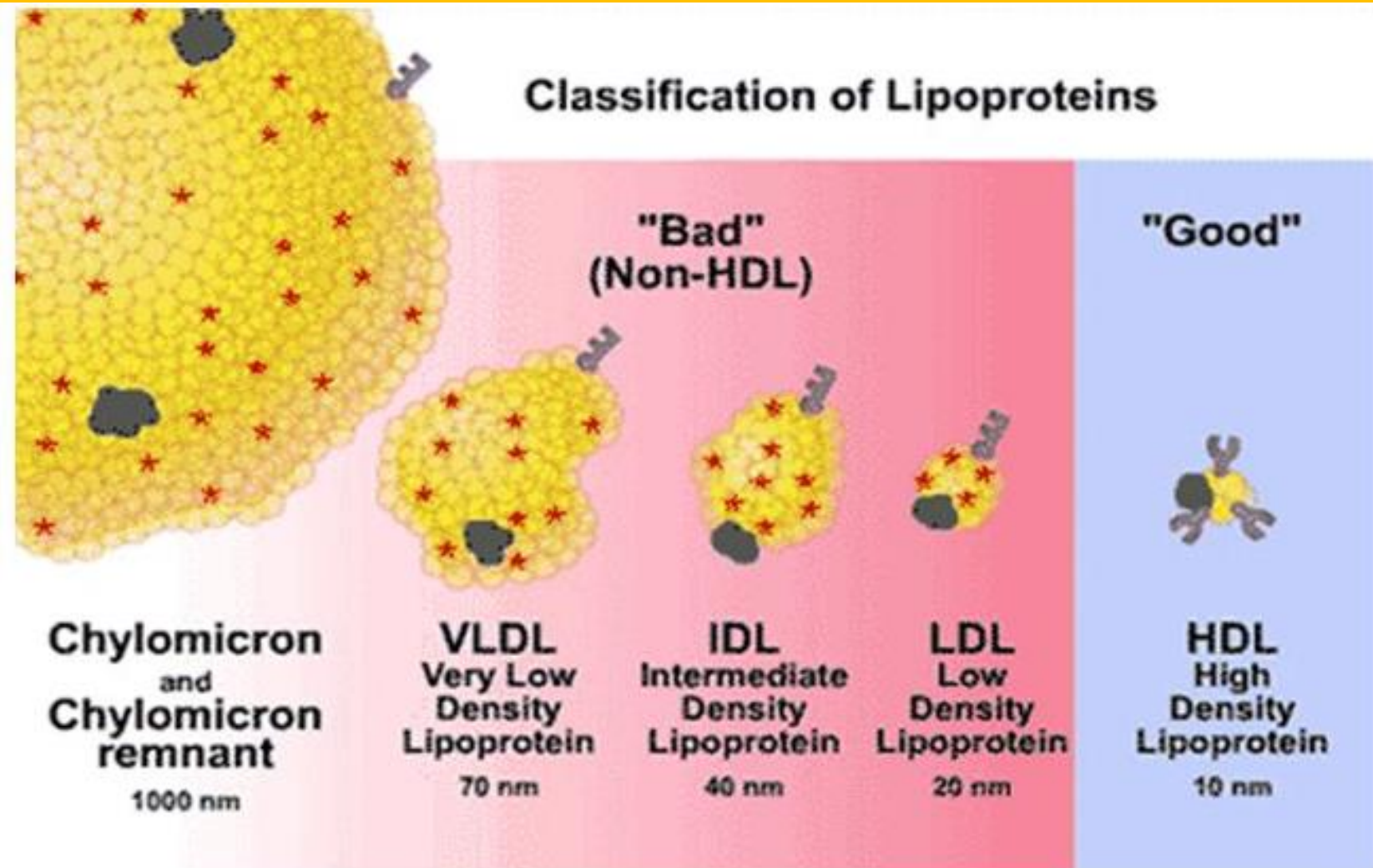
✓ LDL = “Lipoproteína de Densidade Baixa”. Principal transportadora de colesterol DO FÍGADO PARA OS TECIDOS; ALTOS NÍVEIS NO SANGUE AUMENTAM O RISCO DE INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO

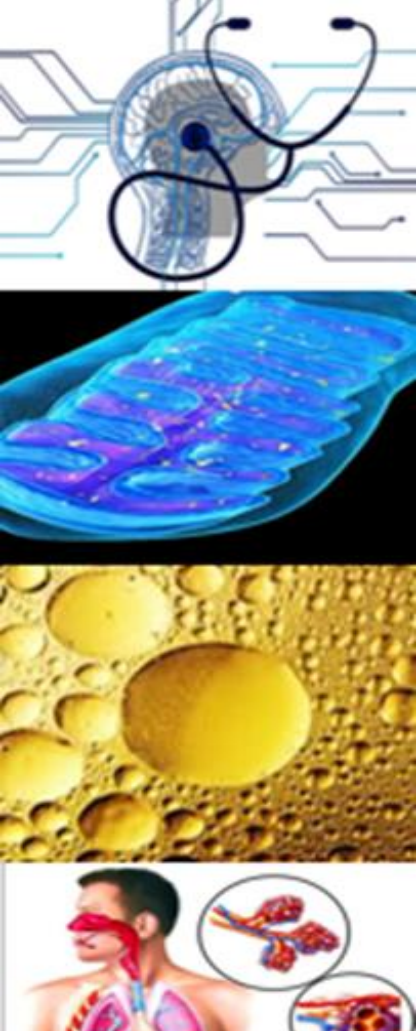
✓ VLDL = “Lipoproteína de Densidade Muito Baixa”. Transporta Triacilglicerol endógeno endógeno

✓ IDL = “Lipoproteína de Densidade Intermediária”. Formada na transformação de VLDL em LDL



O tamanho das lipoproteínas é inversamente proporcional a densidade das mesmas

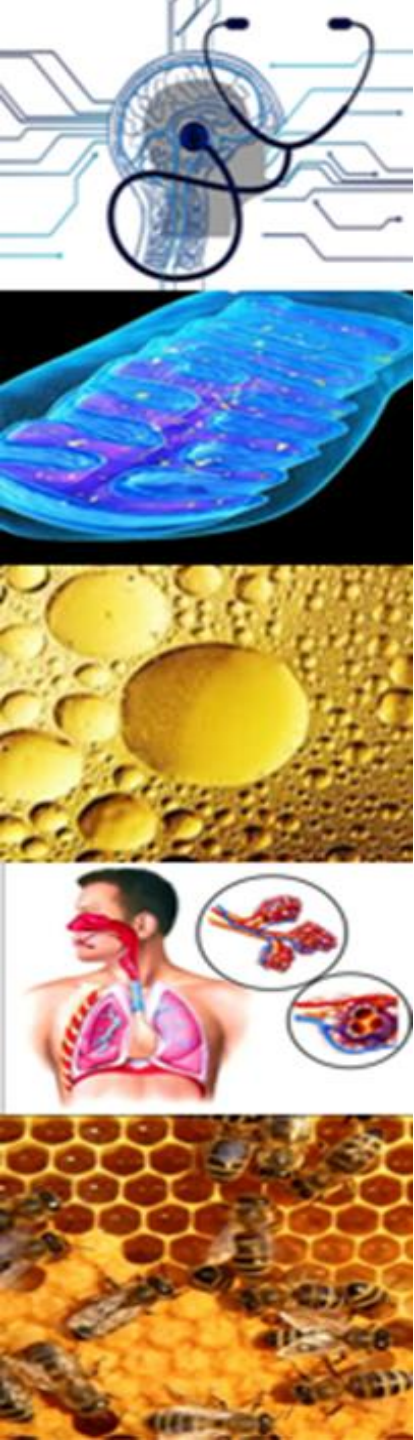




CLASSES DE LIPOPROTEÍNAS – CARACTERÍSTICAS GERAIS

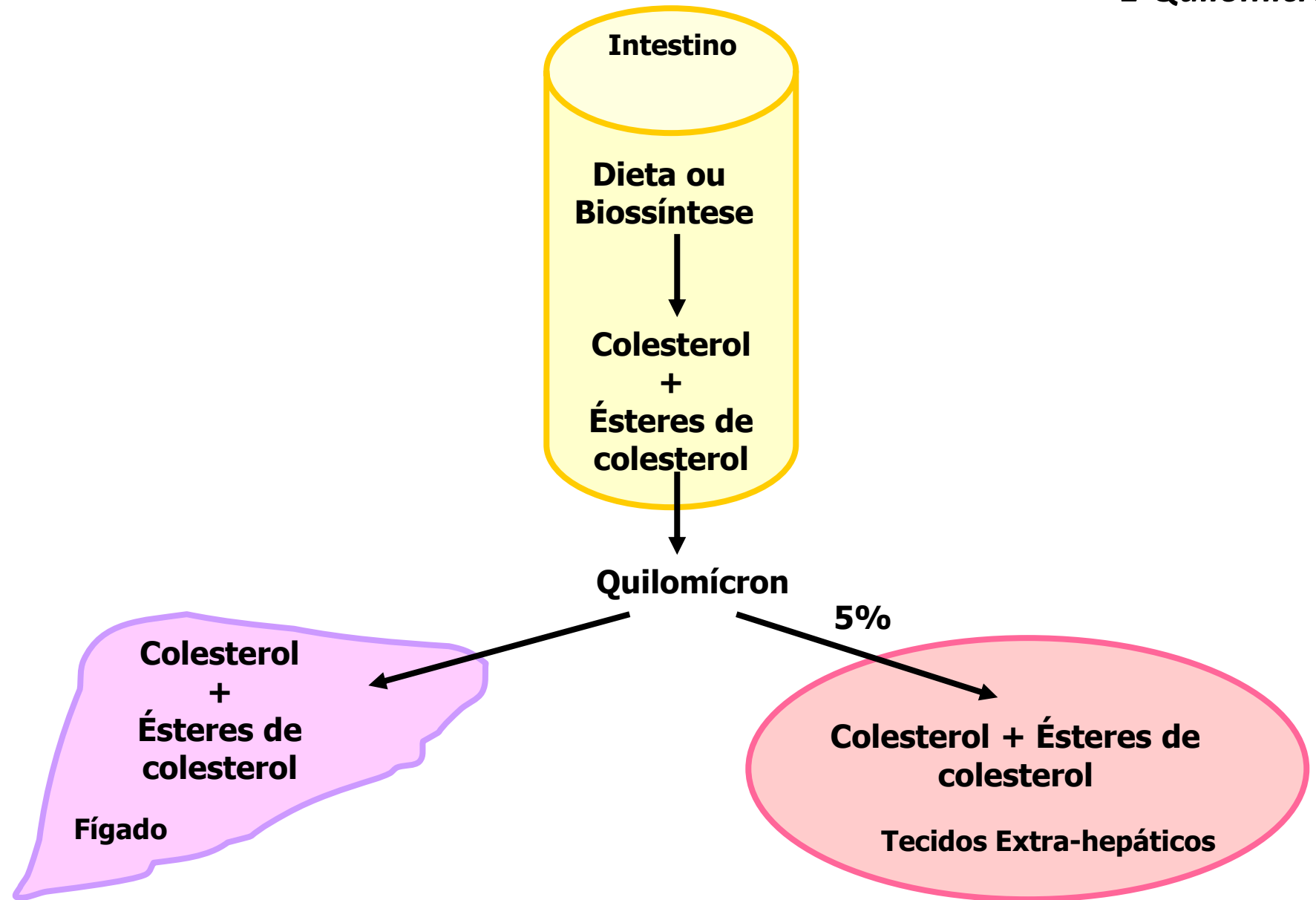
Lipoproteínas	Principais Lipídeos (%)	Apoproteína (%)	Origem	Função
Quilomícron	TG: 90%	2%	Intestino	Transporte TG exógeno
VLDL	TG: 55%	5 a 8%	Fígado e Intestino	Transporte de TG endógeno
LDL	Colesterol: 45%	20-24%	Intravascular	Transporte de colesterol aos tecidos
HDL	Fosfolipídeos: 30%	50%	Fígado e Intestino	Transporte reverso do colesterol dos tecidos para o fígado

- ✓ Os componentes da lipoproteína estão em constante estado de síntese, degradação e remoção do plasma
- ✓ Funções: manter os lipídeos solúveis; fornecer um mecanismo para entregar seu conteúdo lipídico aos tecidos.
- ✓ OBS.: Sistema de entrega deficiente – deposição gradual de lipídeos (arteroesclerose).



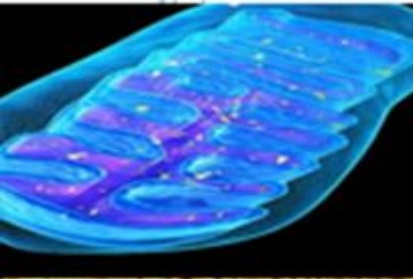
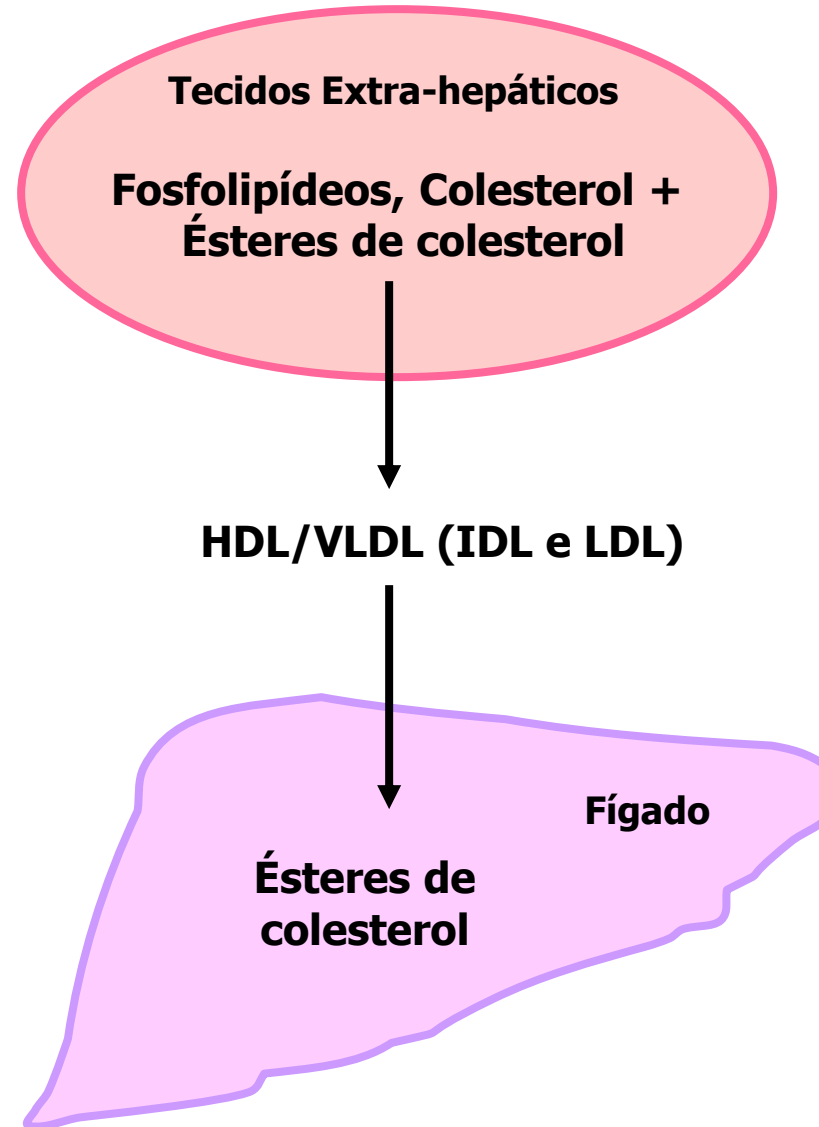
TRANSPORTE DE LIPÍDEOS DO INTESTINO PARA FÍGADO E DEMAIS TECIDOS

1-Quilomícrons



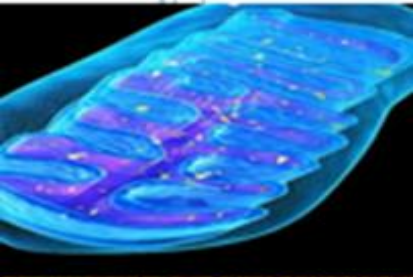
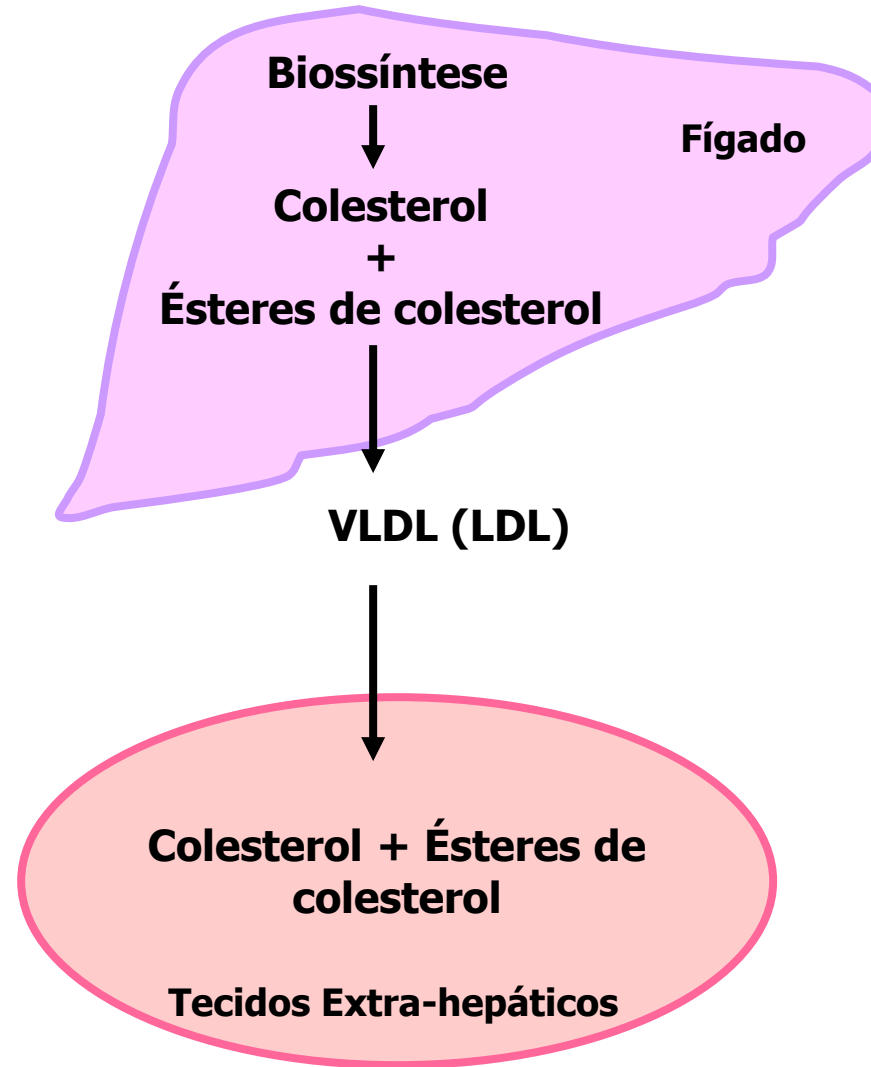
TRANSPORTE DO COLESTEROL DOS TECIDOS PARA O FÍGADO

2-HDL

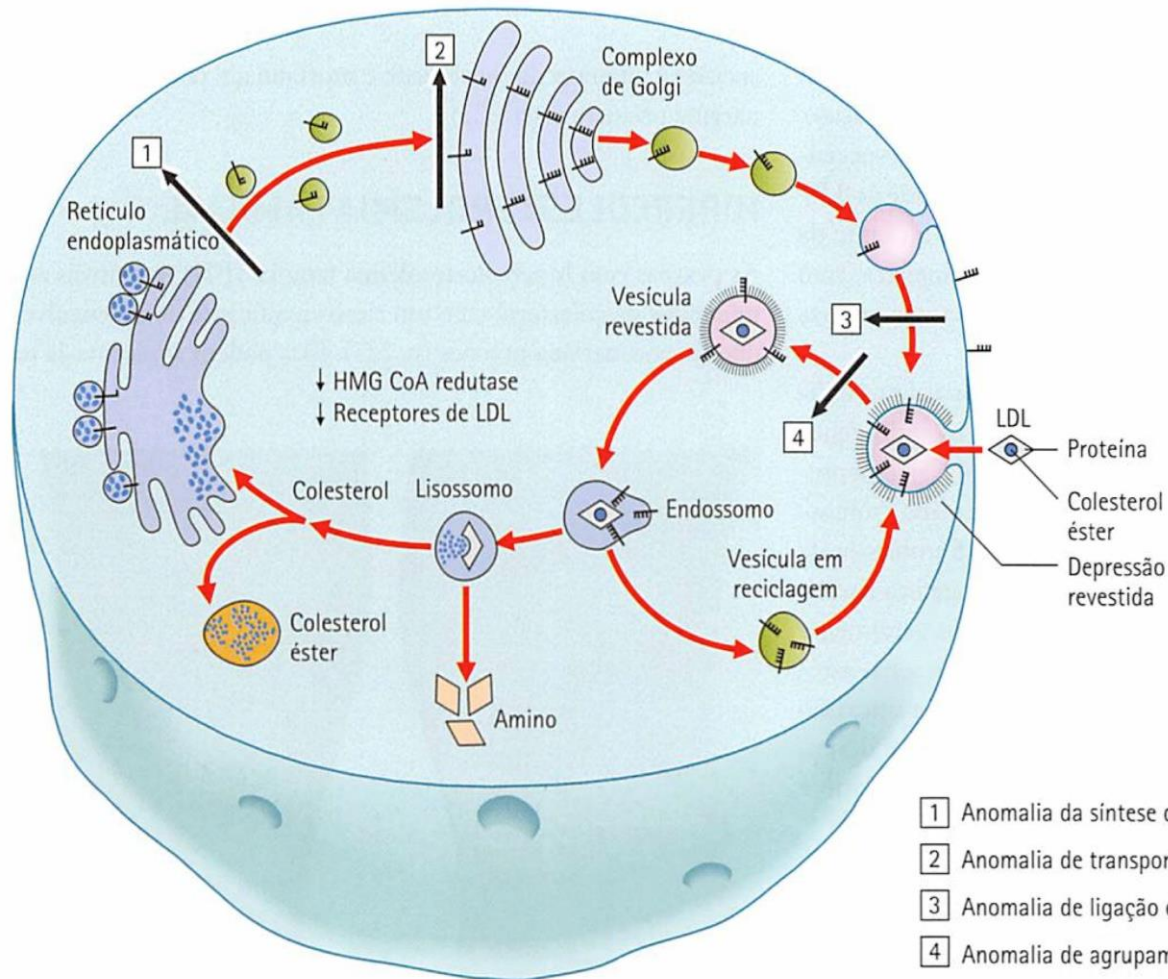


TRANSPORTE DO LIPÍDEOS DO FIGADO PARA OS TECIDOS

3-VLDL E LDL



- ✓ **Hipercolesterolemia familiar: Biossíntese do colesterol e dos receptores LDL (lipoproteínas de baixa densidade)**



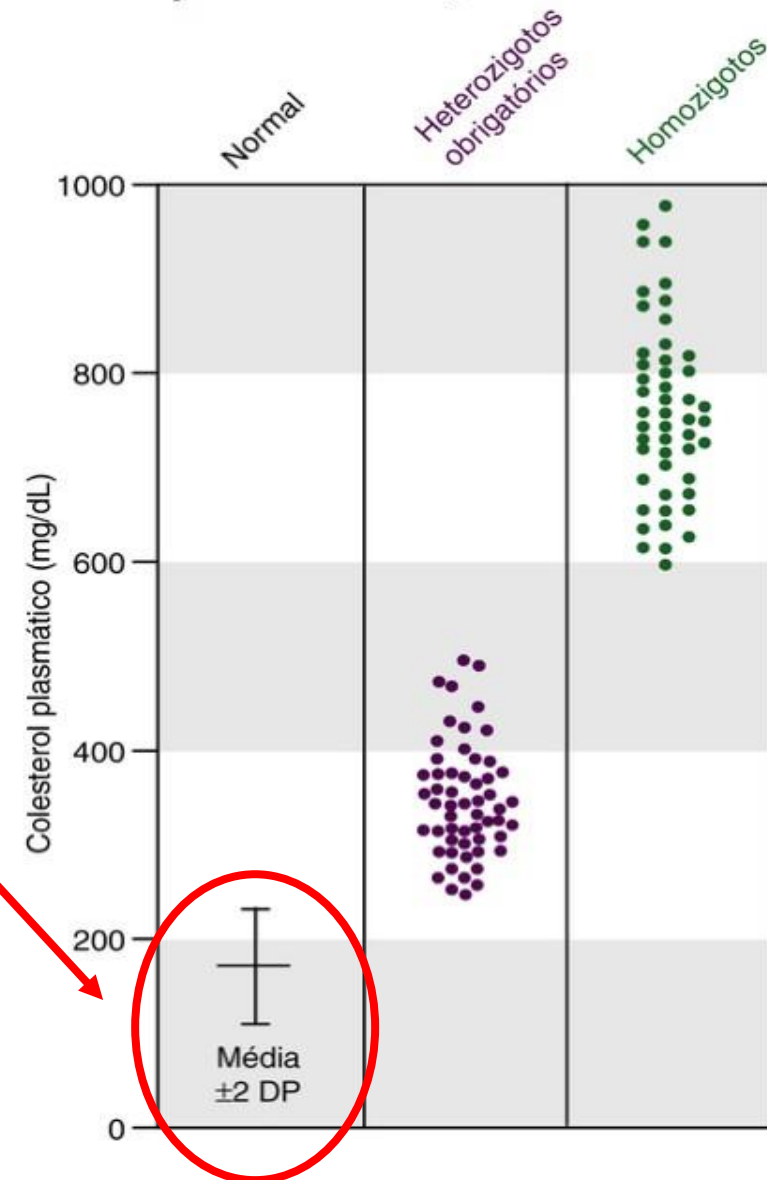
DEFICIÊNCIA NOS RECEPTORES TECIDUAIS DE LDL

- ✓ **Herança Autossômica Dominante**
- ✓ **Fator deficiente: Receptores de LDL**
- ✓ **Arteriosclerose, altos níveis de colesterol, xantomas e xantelasmas. Doença coronariana precoce, infarto do miocárdio**

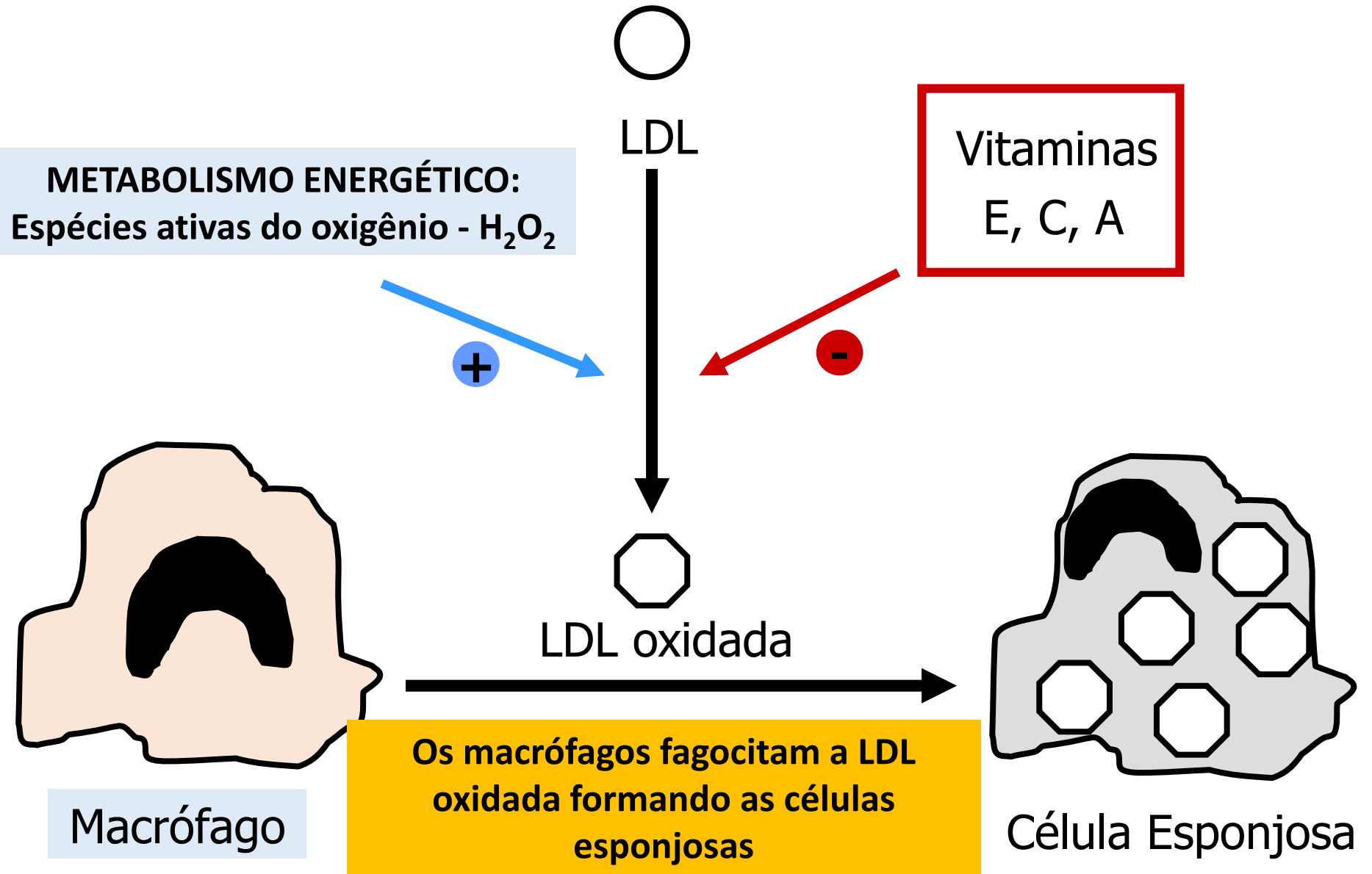
- ✓ **Terapia: restrição da ingestão de colesterol e tratamento com agentes tais como colestiramina ou estatinas que inibam a HMG-CoA redutase (síntese de colesterol)**

HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR: Distribuição dos níveis de colesterol plasmático total em 49 pacientes homozigotos para a deficiência do receptor de LDL, seus pais (heterozigotos obrigatórios) e os controles normais

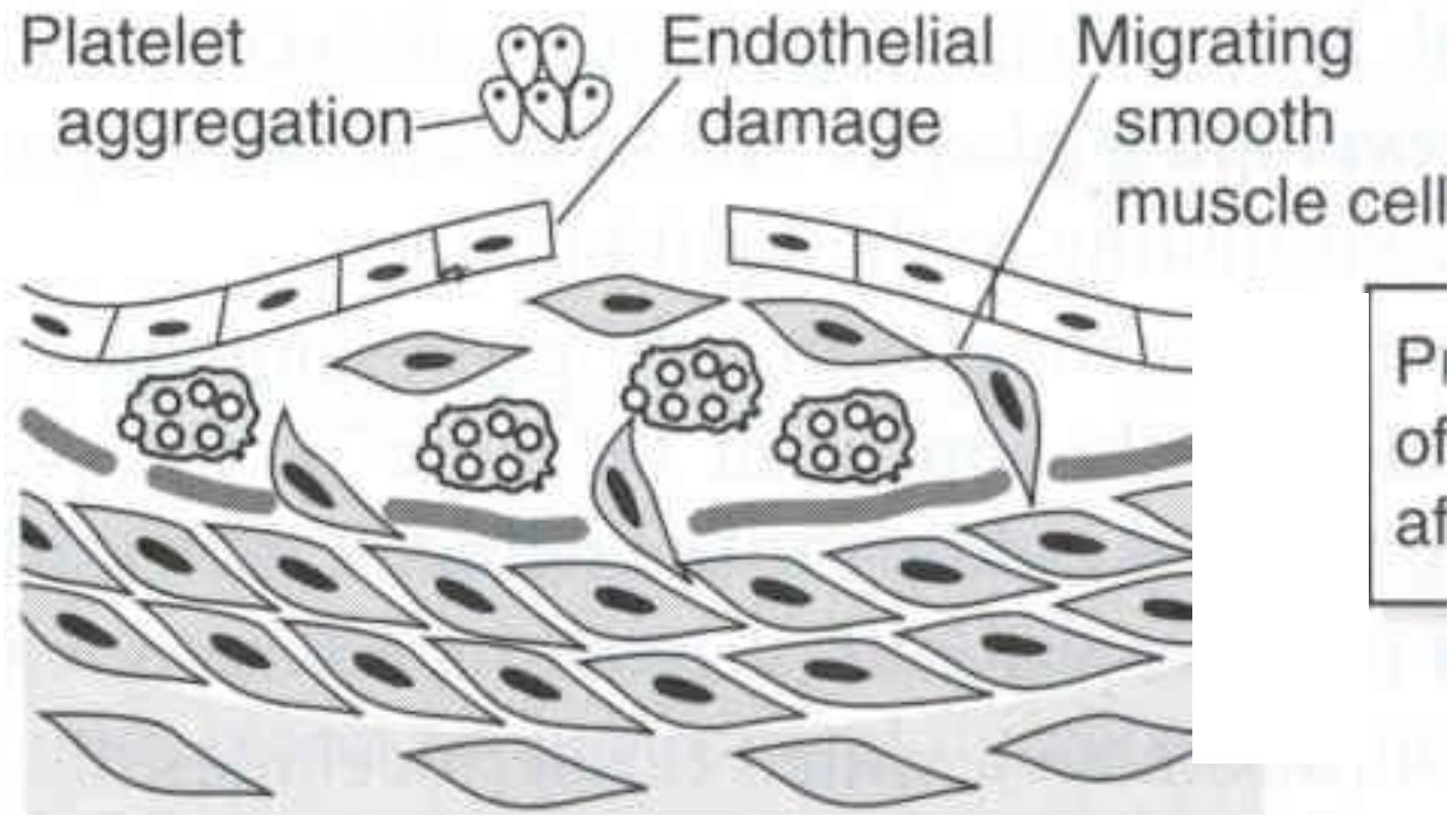
HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR: Somente indivíduos homozigotos recessivos são saudáveis!



PAPEL DA LDL NA ATEROSCLEROSE

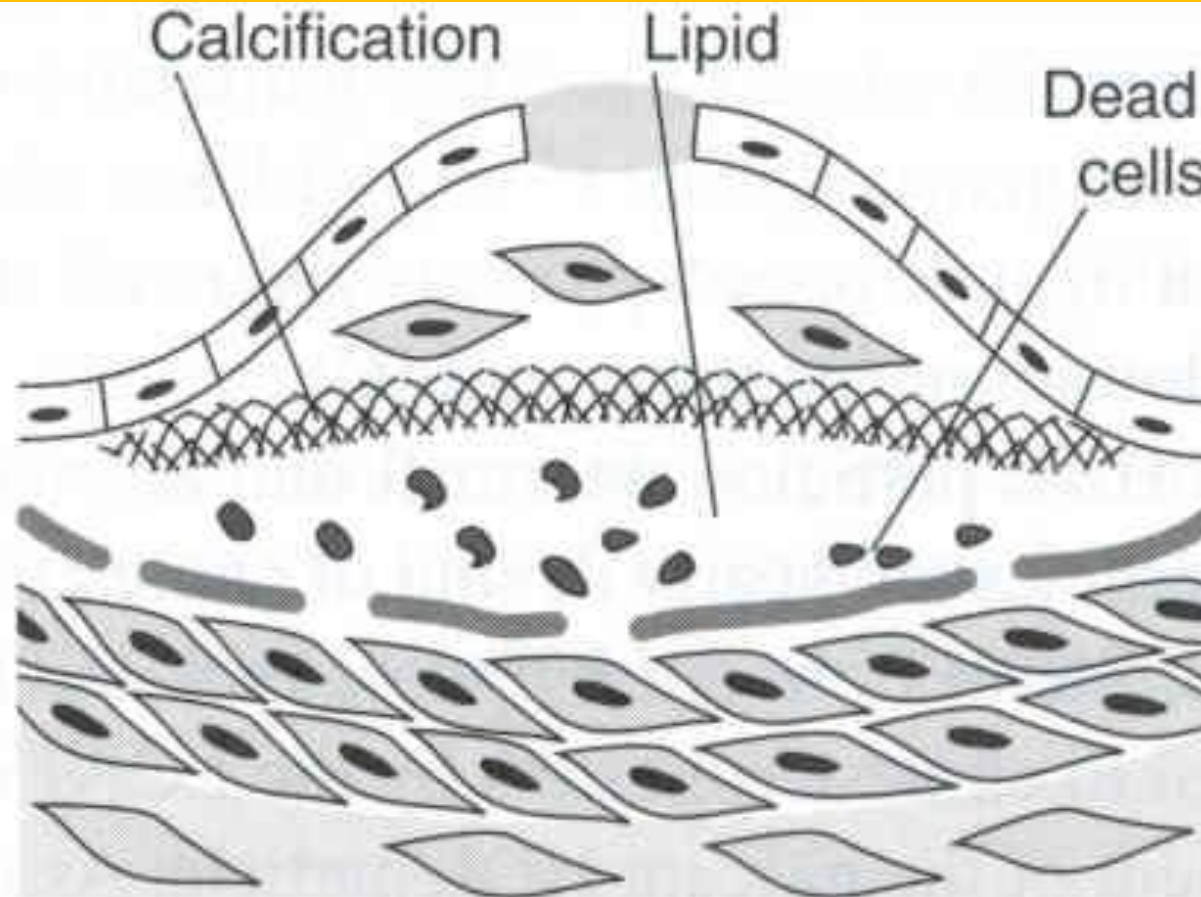
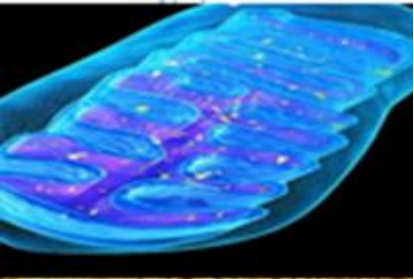


As células endoteliais da parede da artéria são injuriadas, ou mecanicamente ou por citotoxicidade pelas LDLs oxidadas ou pelas células esponjosas, causando exposição da área afetada e **AGREGAÇÃO PLAQUETÁRIA**. Ocorre proliferação e migração das células musculares lisas.

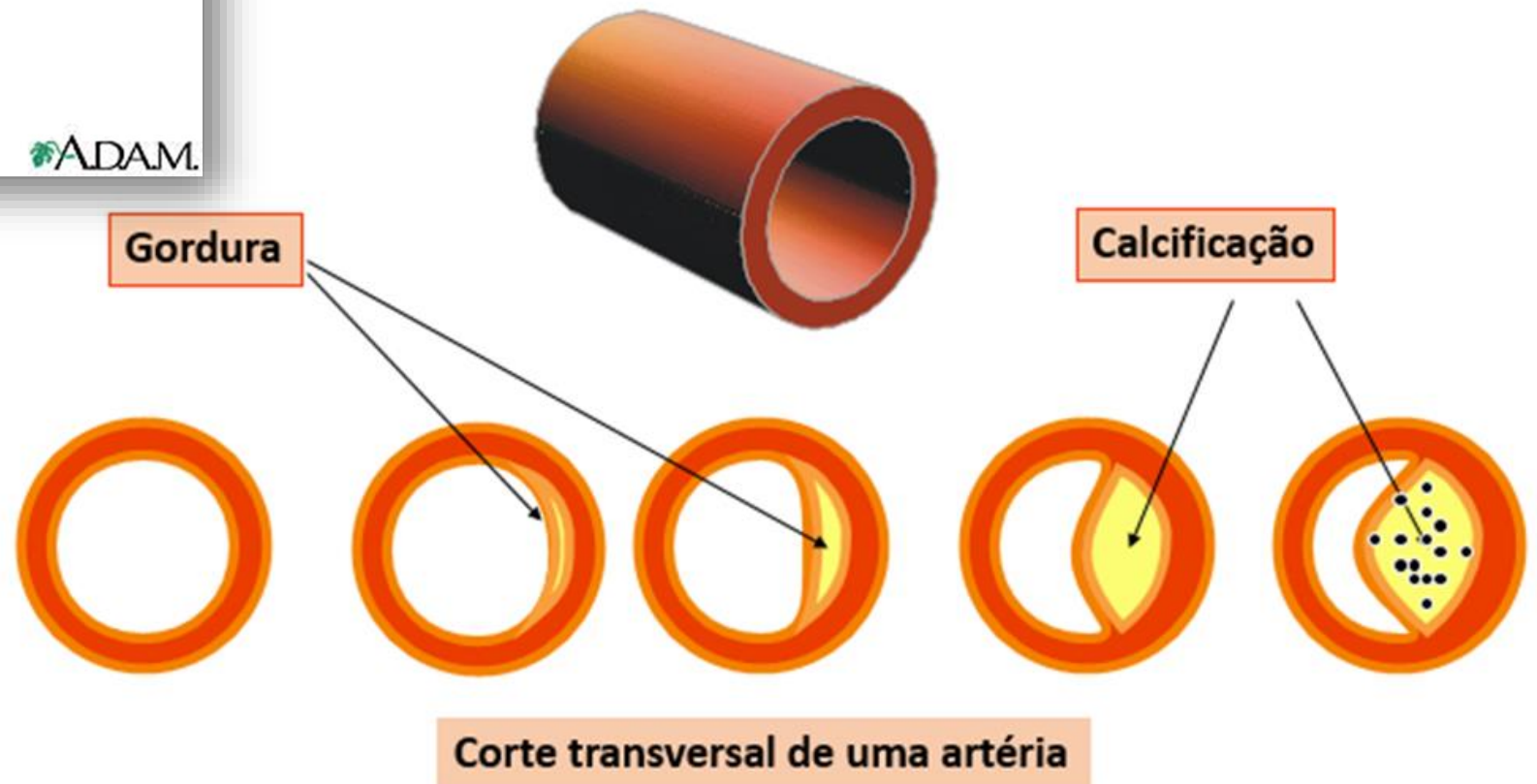
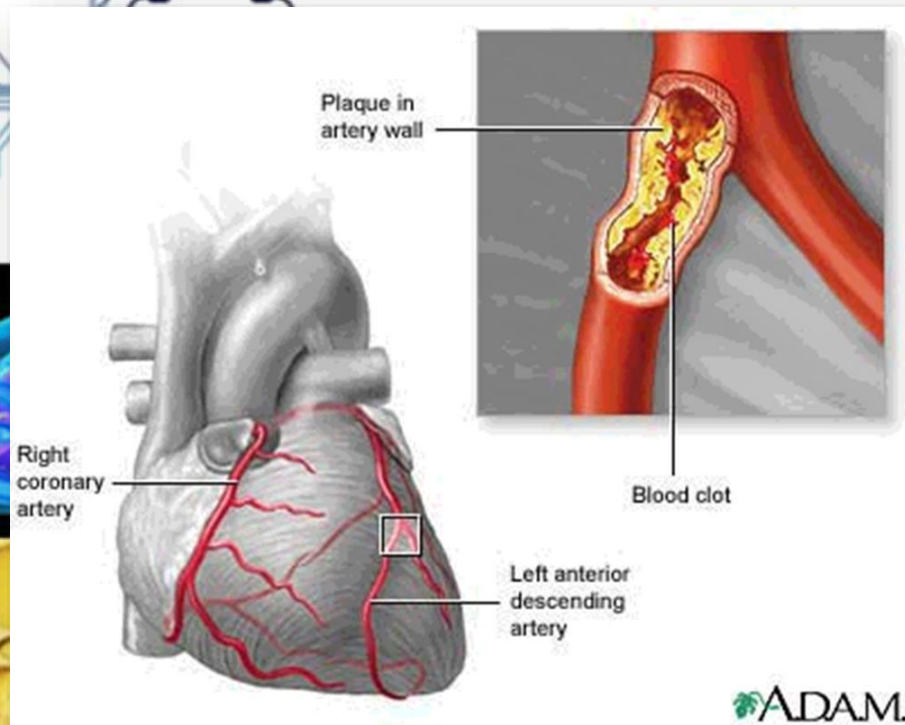


PAPEL DA LDL NA ATEROSCLEROSE

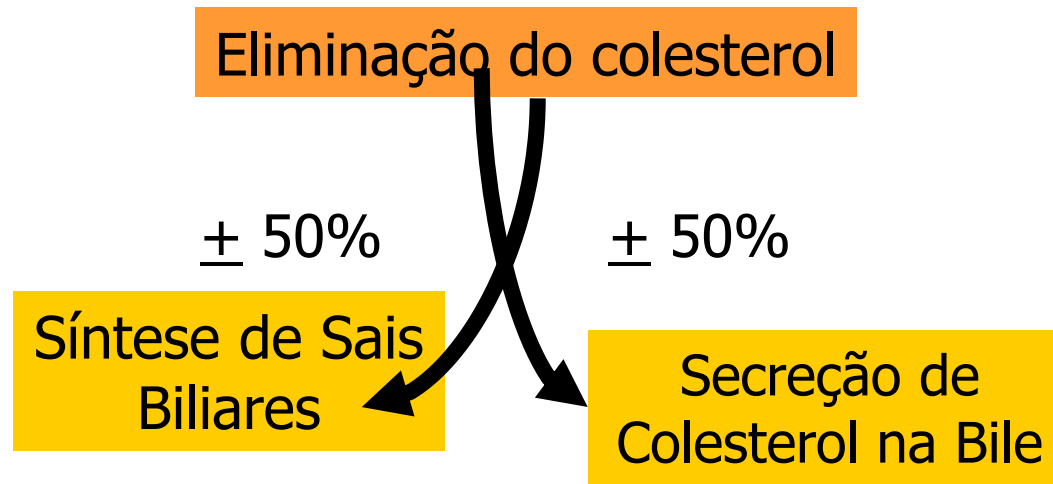
- ✓ Com o avanço da lesão, o tecido morre. Ocorre calcificação. A ruptura e a hemorragia da placa nos vasos coronários.
- ✓ Formação do trombo, que reduz o calibre dos vasos sanguíneos. A oclusão dos vasos provoca o infarto ou derrame.



ARTÉRIA EM PROCESSO ARTEROSCLERÓTICO



DEGRADAÇÃO DO COLESTEROL



- ✓ Conversão em ácidos biliares → Excretado nas fezes (aproximadamente metade).
Em torno de 1g de colesterol/dia é eliminada nas fezes
- ✓ Secreção do colesterol na bile → transporte até o intestino para eliminação.

AÇÃO DA COLESTIRAMINA NA REDUÇÃO COLESTEROL SANGÜÍNEO

A COLESTIRAMINA é um agente complexante de sais biliares, sequestrando-os e aumentando a síntese dos mesmos, bem como a síntese de receptores LDL (ApoB-100, Apo-E). Eficiente no tratamento da hipercolesterolemia

