

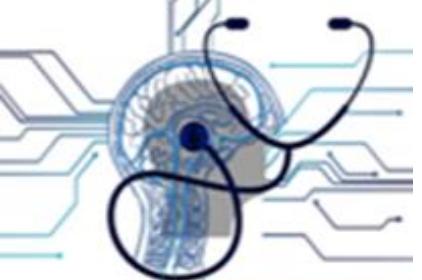


**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE RORAIMA**  
**CURSO DE MEDICINA**  
**Disciplina: Bioquímica**  
**MÓDULO 3: Anabolismo e Integração Metabólica**

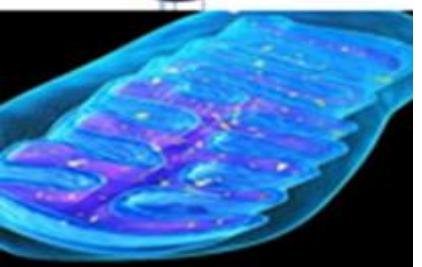
**AULA 14**  
**METABOLISMO DO COLESTEROL**

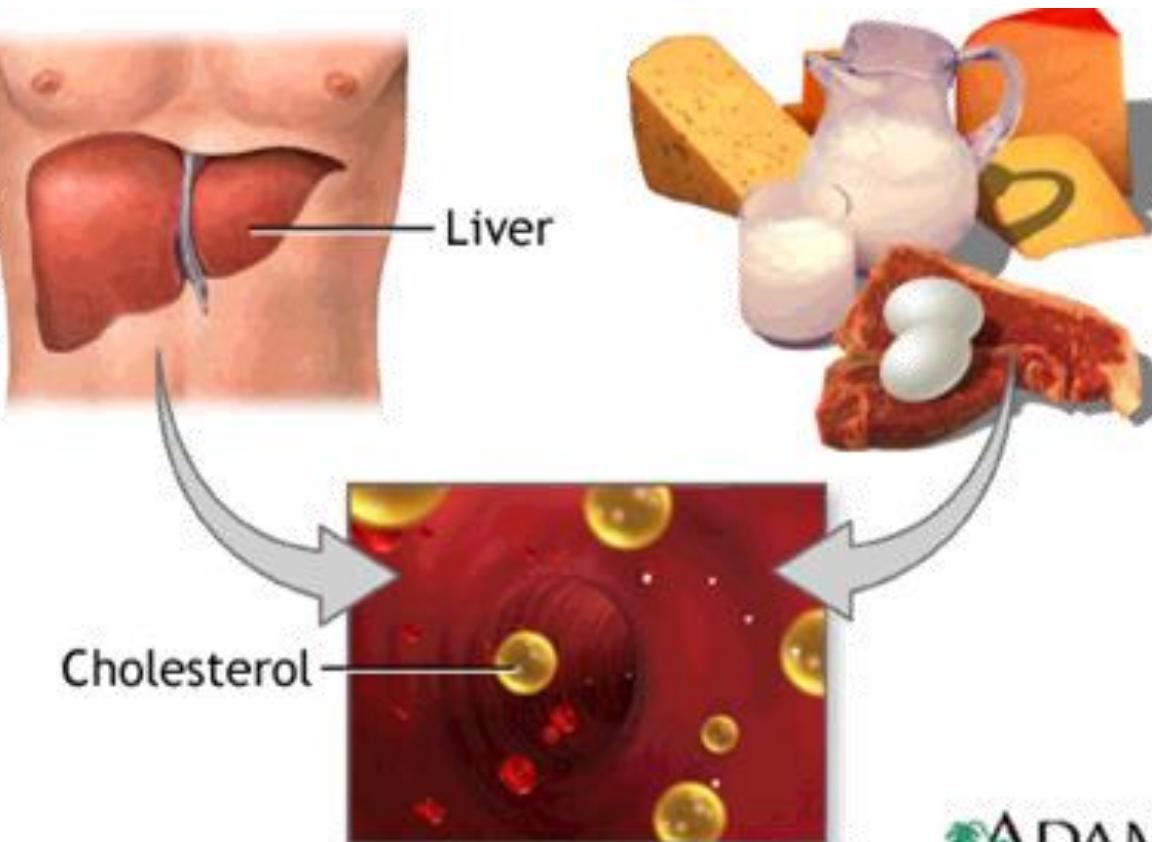
**Prof. Higo Nasser S. Moreira**  
*Doctor Scientiae* em Bioquímica Aplicada  
Universidade Federal de Viçosa – Brasil

**Boa Vista – Roraima**



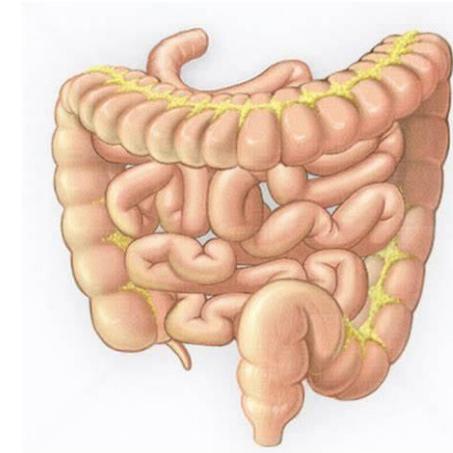
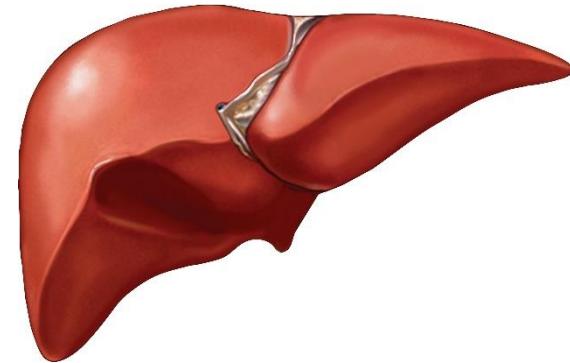
## ORIGEM DO COLESTEROL ENDÓGENO

- 
- ✓ 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)
- 
- 
- 

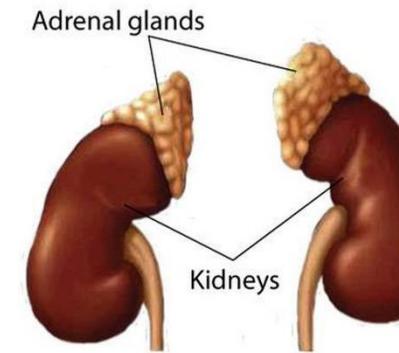
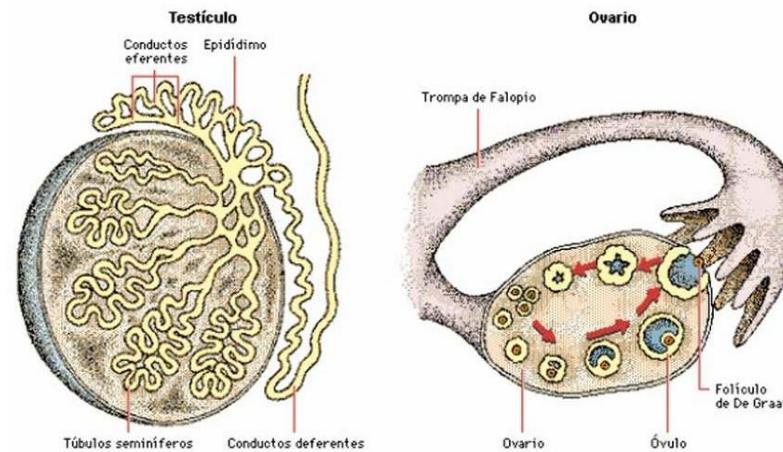


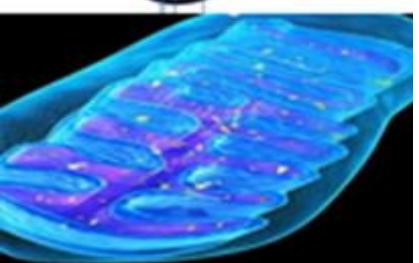


## LOCAL DE SÍNTESE DO COLESTEROL

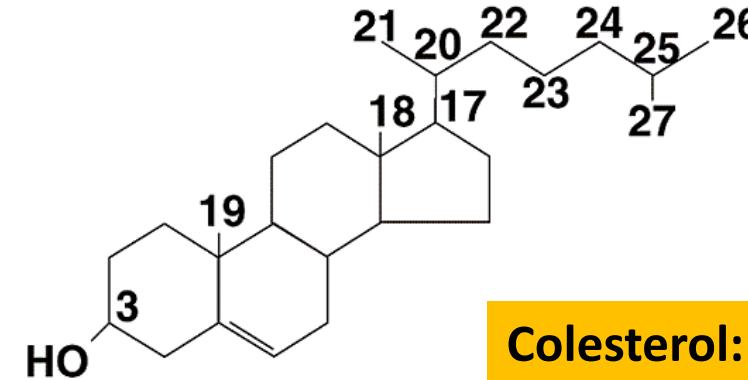


**NO RE E NO CITOSOL DE CÉLULAS DO FÍGADO, INTESTINO, GLÂNDULA ADRENAL  
E GÔNADAS.**

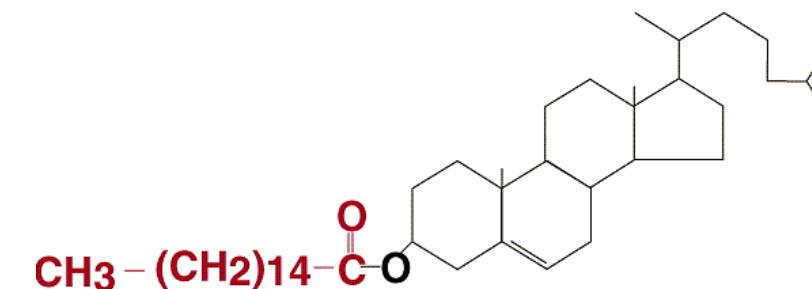




## FORMAS DO COLESTEROL

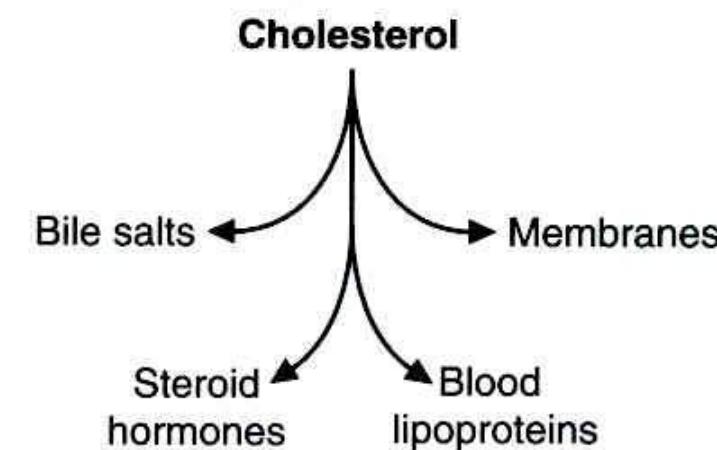
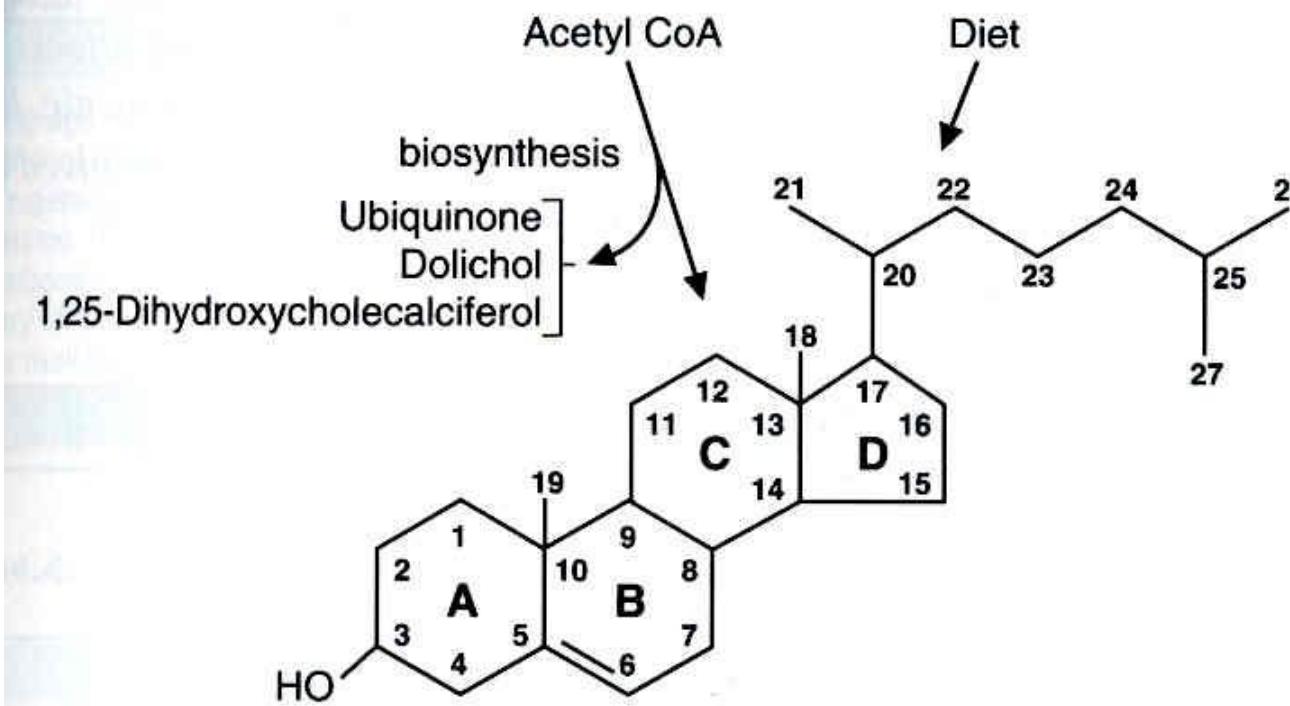


**Colesterol: Forma obtida na dieta**



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

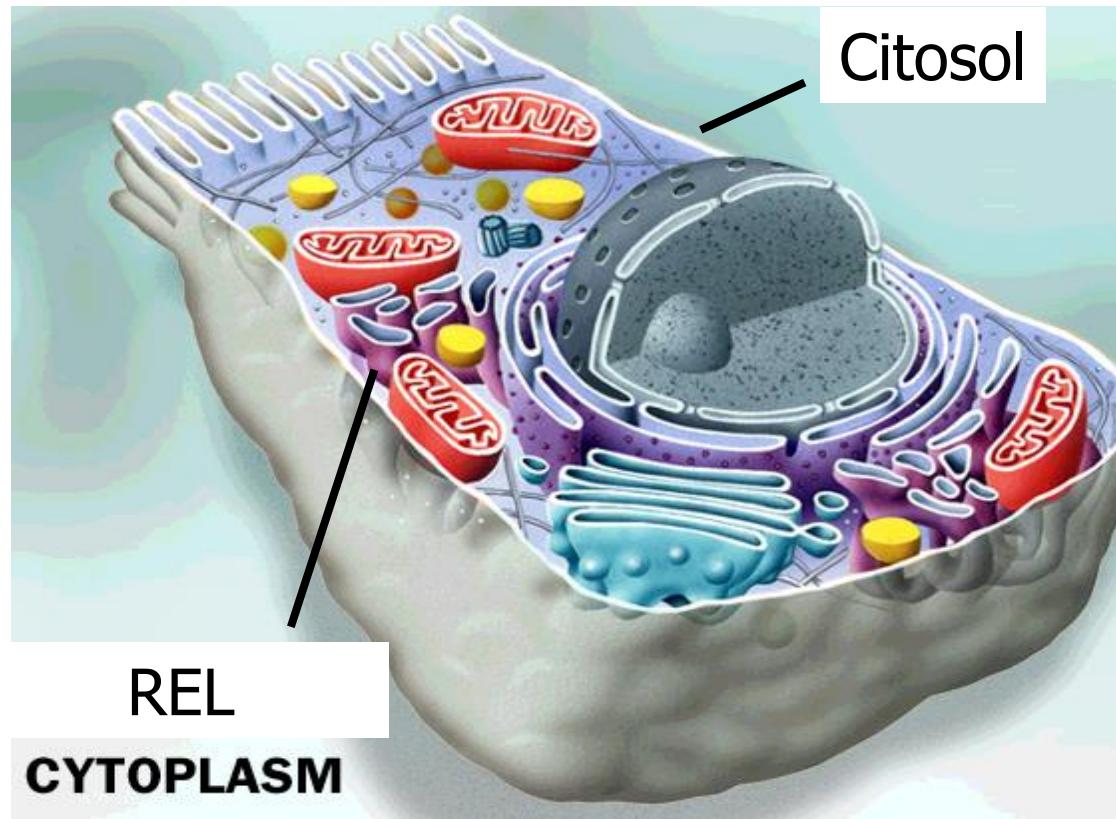
## DESTINOS DO COLESTEROL





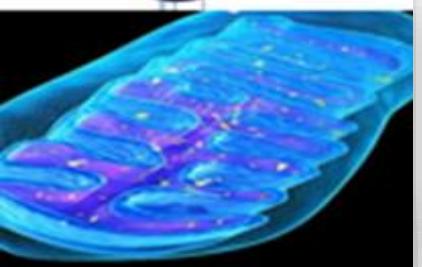
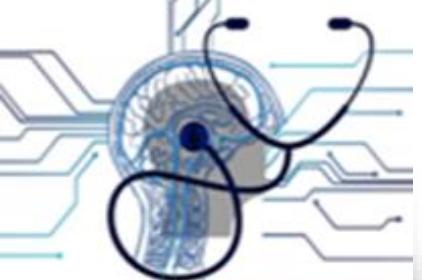
## LOCAL DA SÍNTSESE DE COLESTEROL

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.



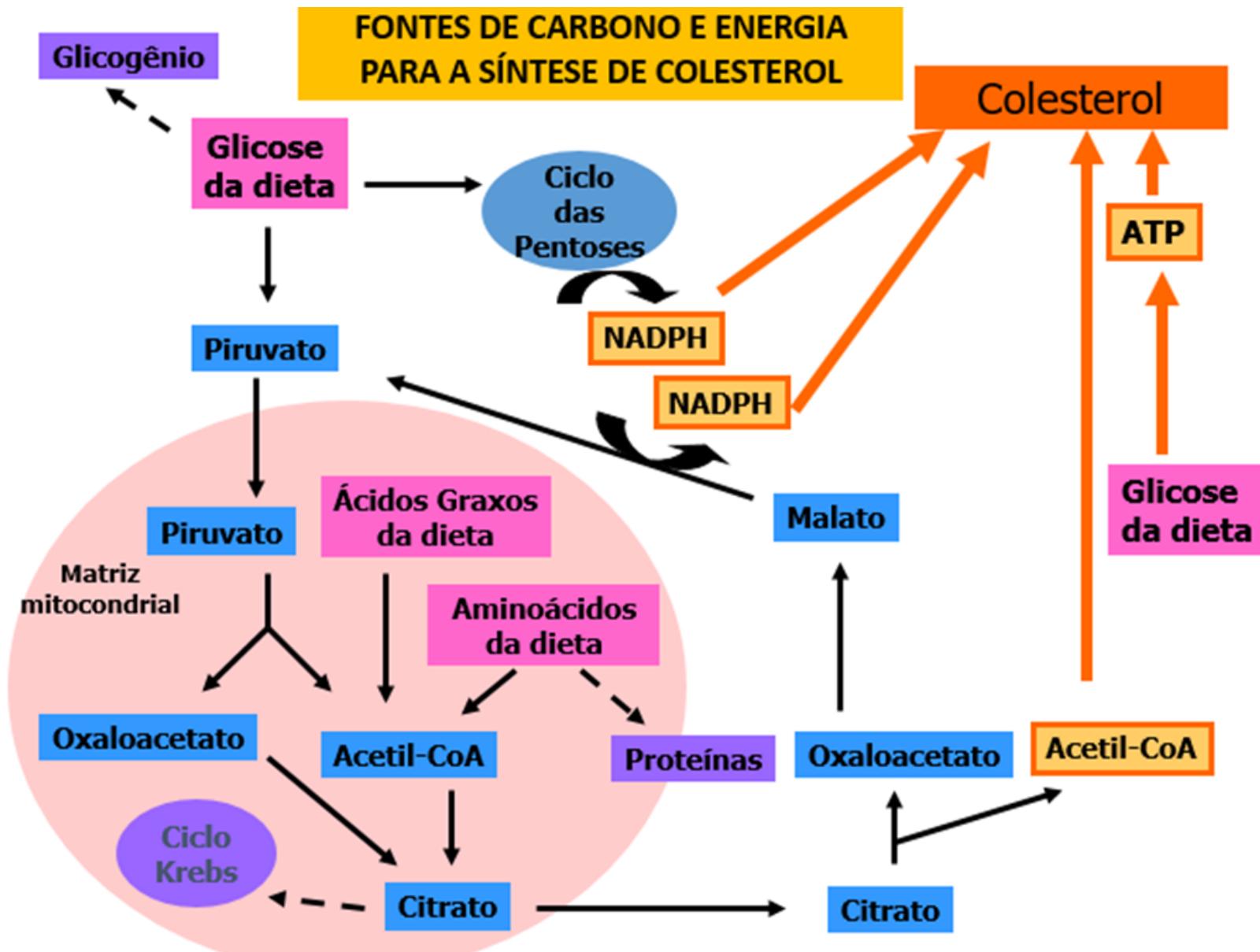
## ***EM QUAL MOMENTO METABÓLICO COLESTEROL É SINTETIZADO?***

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



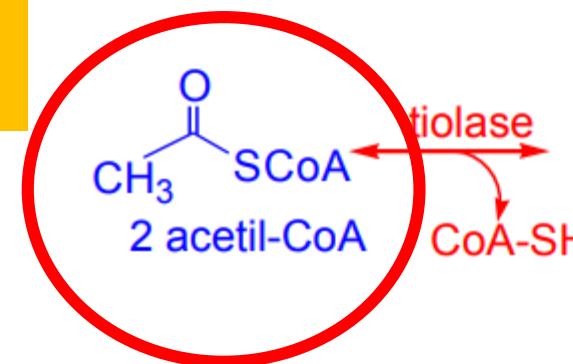


## ***BIOSSÍNTSE DO COLESTEROL***

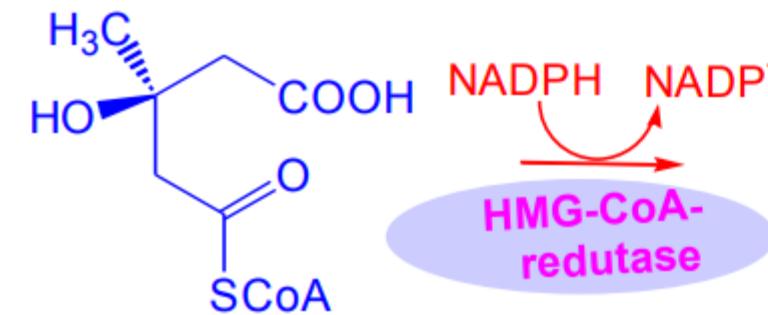
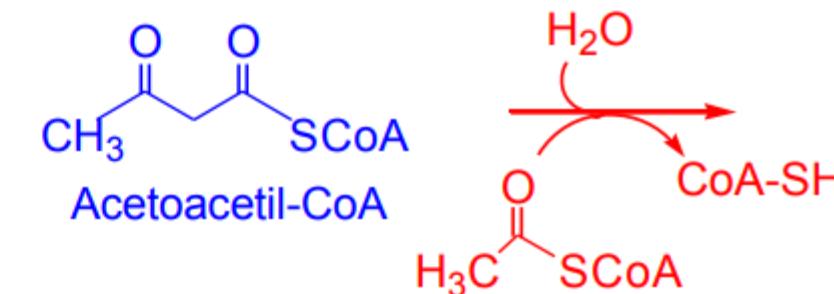




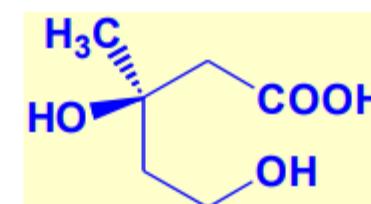
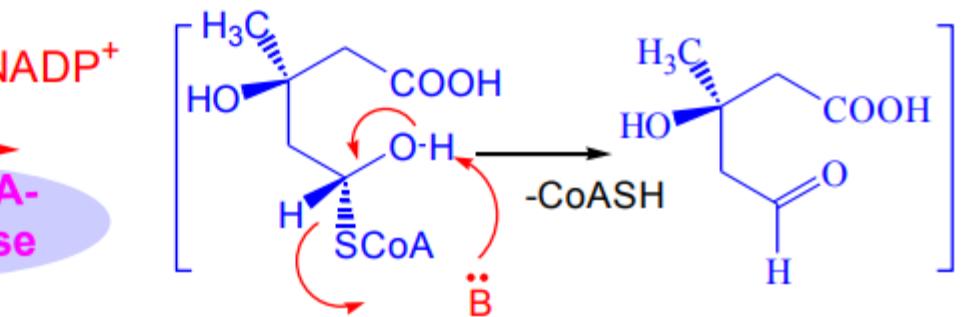
**Excesso de  
Acetil-CoA  
(ESTADO  
ALIMENTADO)**



**SÍNTESE DO COLESTEROL**  
*Etapa inicial de formação do mevalonato*



**HMG-CoA**  
(Hidrox-metil-glutaril-CoA)

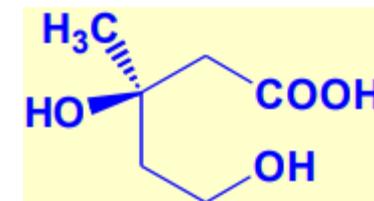


**ácido mevalônico**

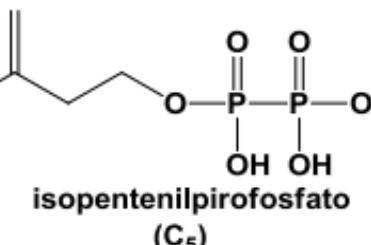




## ETAPAS DA SÍNTESE DE COLESTEROL



Mevalonato



Heme A

Vitamina K

Ubiquinona

ISOPENTENIL  
PIROFOSFATO

Carotenóides

Vitamina A

Vitamina E

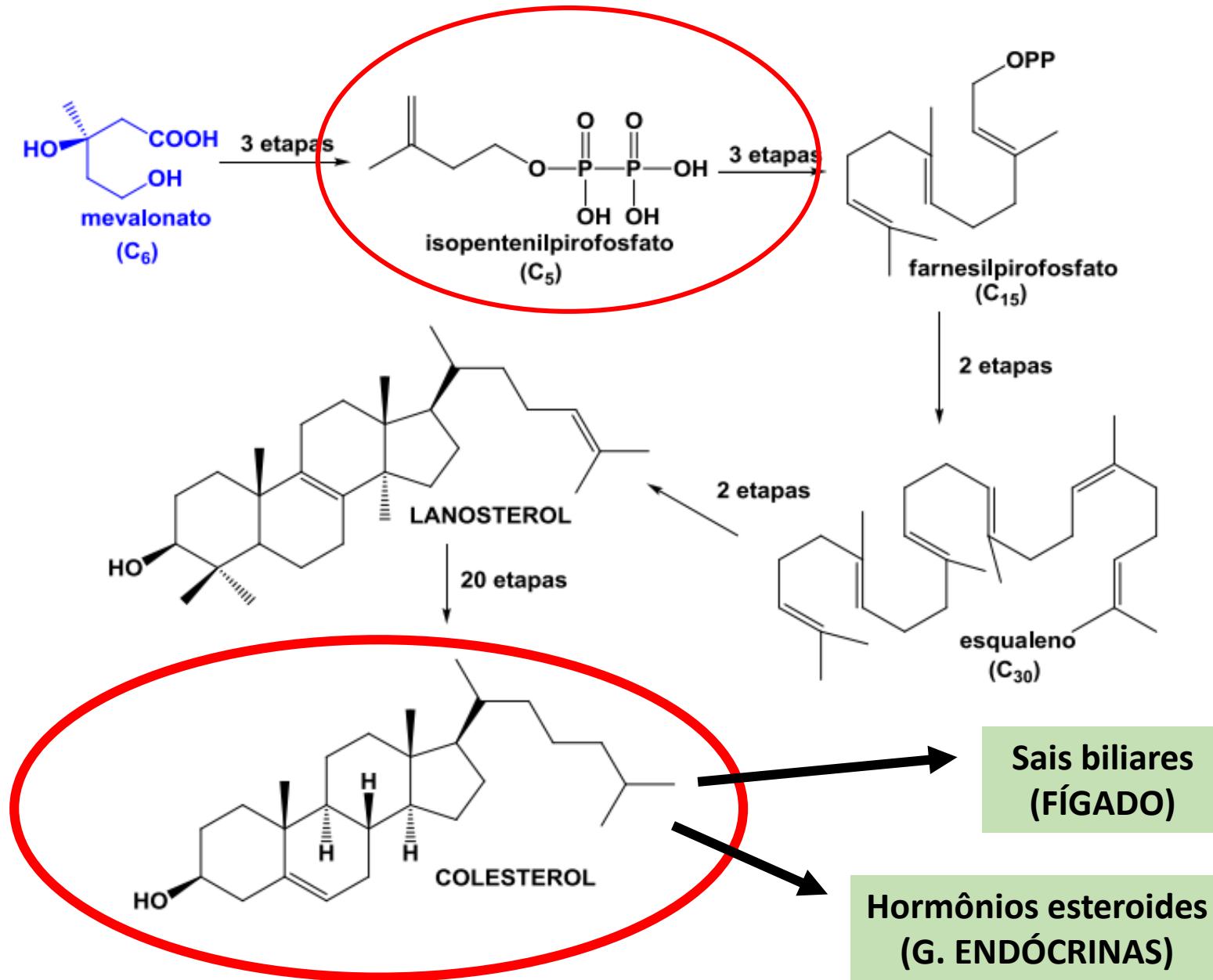
Colesterol



## Unidade isoprênica

# SÍNTSE DO COLESTEROL

## Formação do colesterol

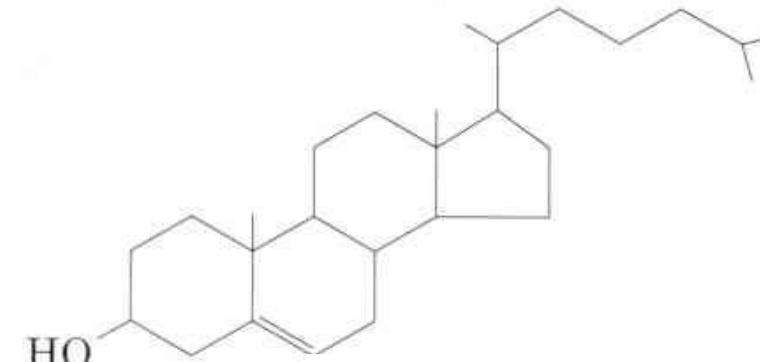




## ESTERIFICAÇÃO DO COLESTEROL INTRACELULAR

*O colesterol intracelular pode ser esterificado*

### Acil-CoA Colesterol Aciltransferase (ACAT)

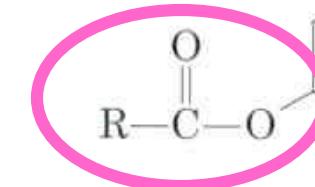


Acil-CoA colesterol  
Aciltransferase (ACAT)

Acil-CoA Graxo  
SHCoA

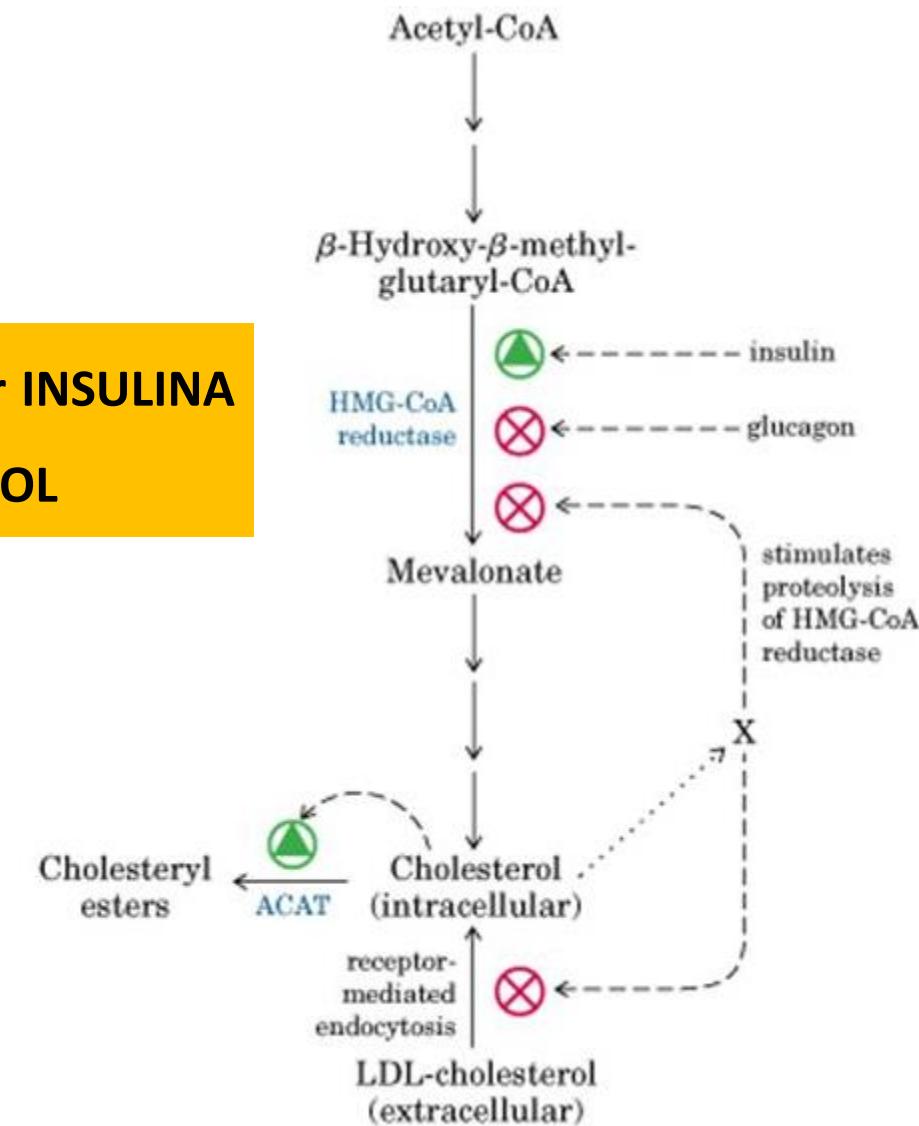
Éster de Colesterol

Forma de  
armazenamento do  
colesterol na célula



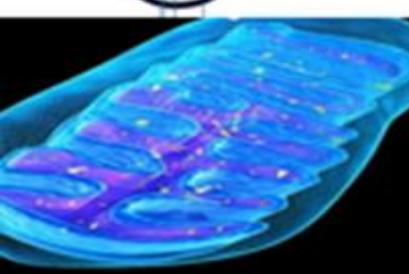


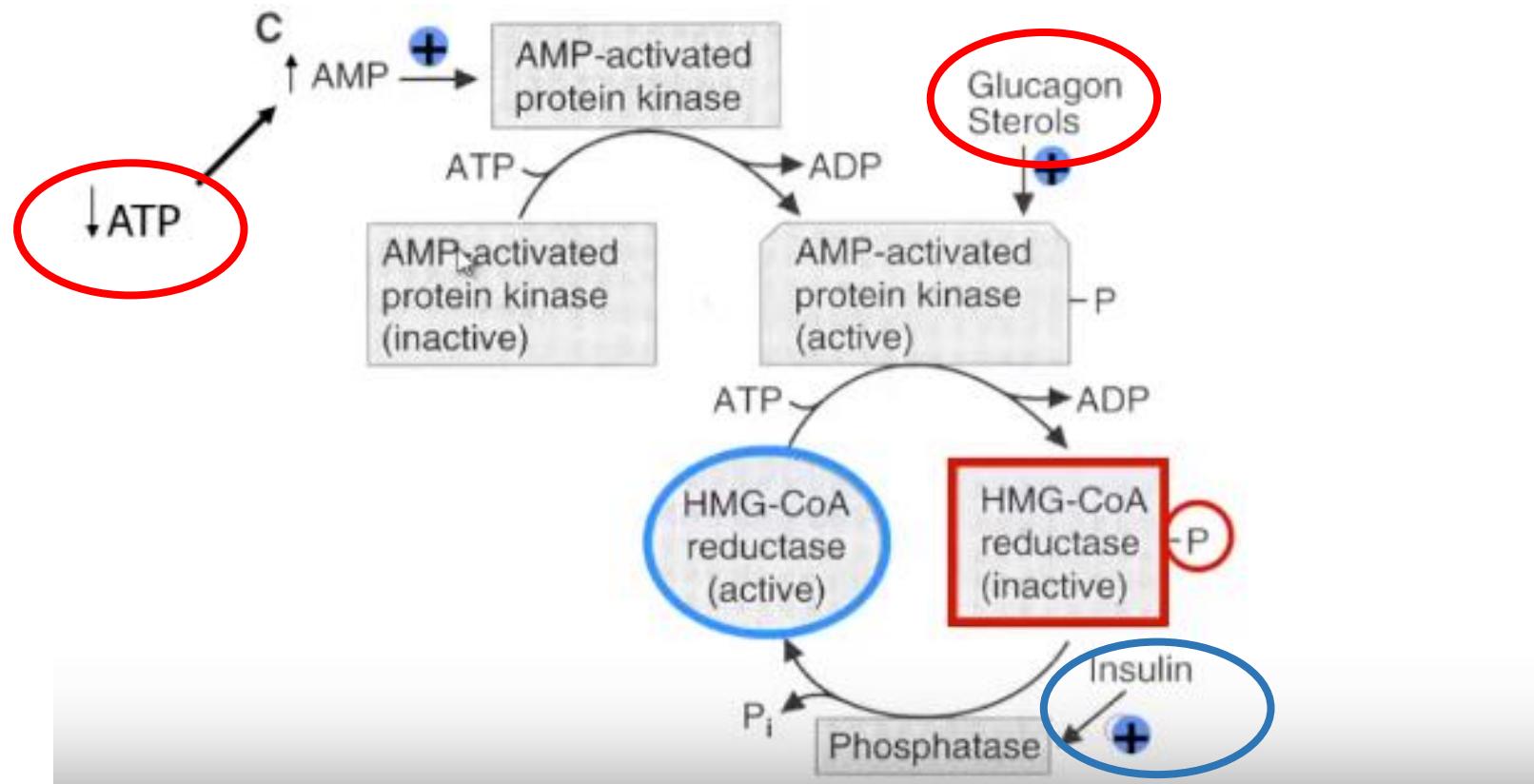
## REGULAÇÃO DA SÍNTSEDE COLESTEROL



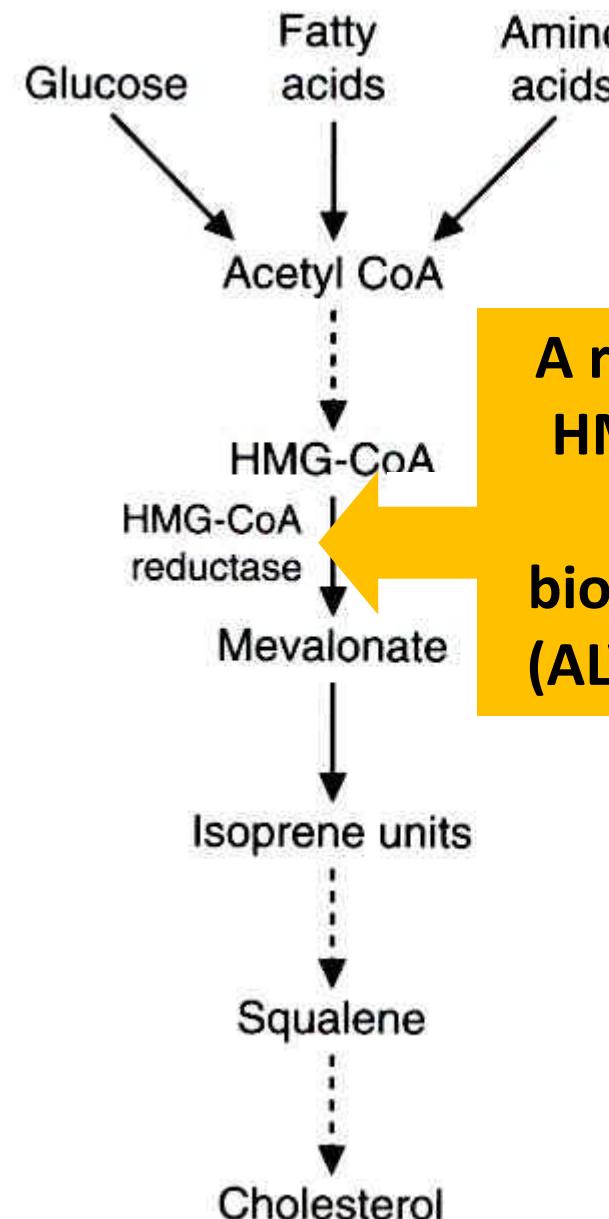


## HMG-COA TAMBÉM É REGULADA POR FOSFORILAÇÃO

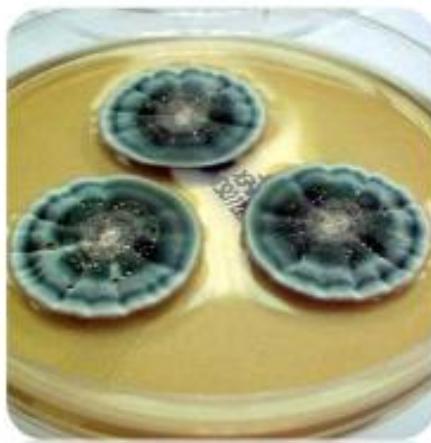
- 
- ✓ A HMG-CoA redutase também é regulada por fosforilação.
  - ✓ Ativada pela INSULINA e inibida pelo baixo nível de ATP (alta necessidade energética)
  - ✓ Inibida pelo GLUCAGON e pelo COLESTEROL intracelular.
- 
- 
- 



## REGULAÇÃO DA SÍNTSESE DE COLESTEROL

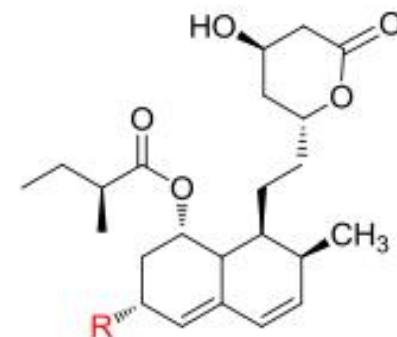


A reação catalizada pela HMG-CoA redutase é a etapa limitante da biossíntese de colesterol  
**(ALVO PARA FÁRMACOS)**



**Mevastatina**  
*Penicillium citrinum*  
(Sankyo  
Pharmaceuticals)

## Lovastatina / Mevastatina

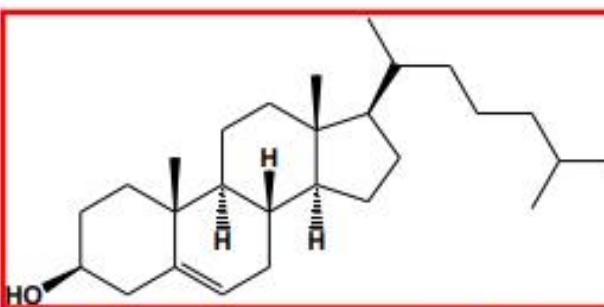


$R = \text{CH}_3$  lovastatina (Mevacor)  
 $R = \text{H}$  mevastatina (Compactin)



**Lovastatina**  
*Aspergillus terreus*  
(Merck)

1987: introduzida no mercado



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

### Estatinas

**Novo e único mecanismo  
de ação**

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

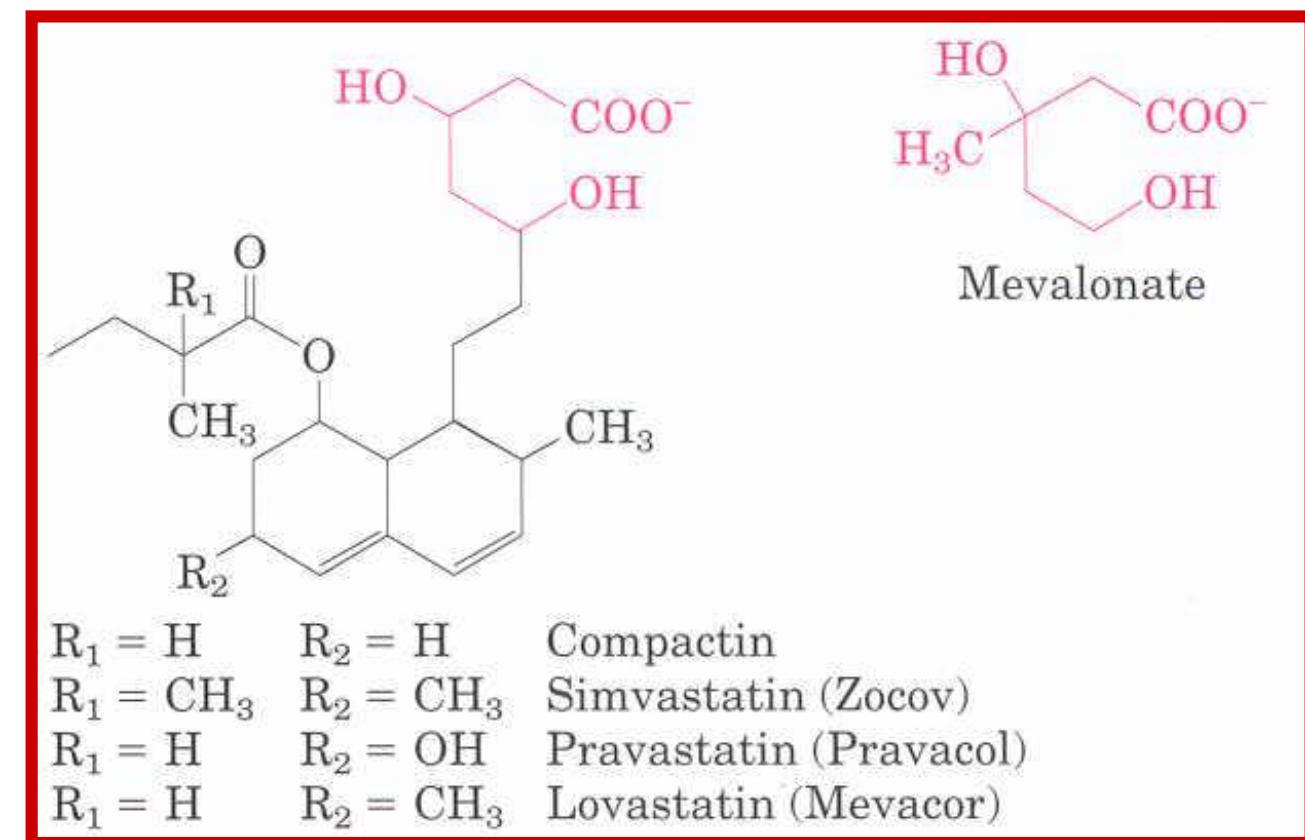
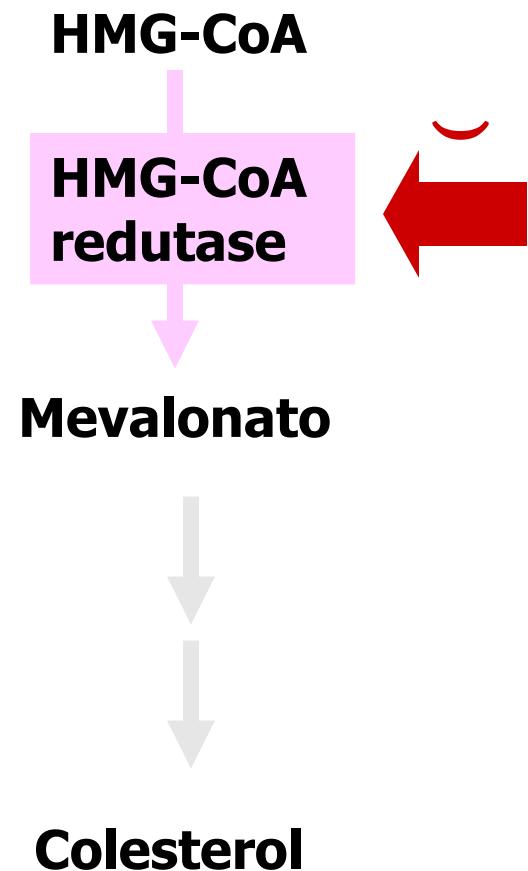
✓ inibição da enzima **HMG-CoA  
reductase** de forma altamente potente,  
bloqueando a biossíntese de colesterol





## ***REGULAÇÃO DA SÍNTSE 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

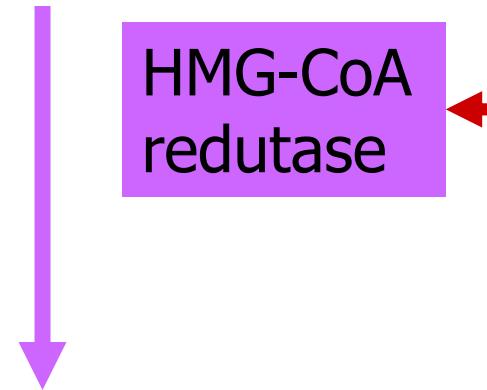




## REGULAÇÃO DA SÍNTESE DE COLESTEROL

### CONTROLE PÓS-TRADUCIONAL

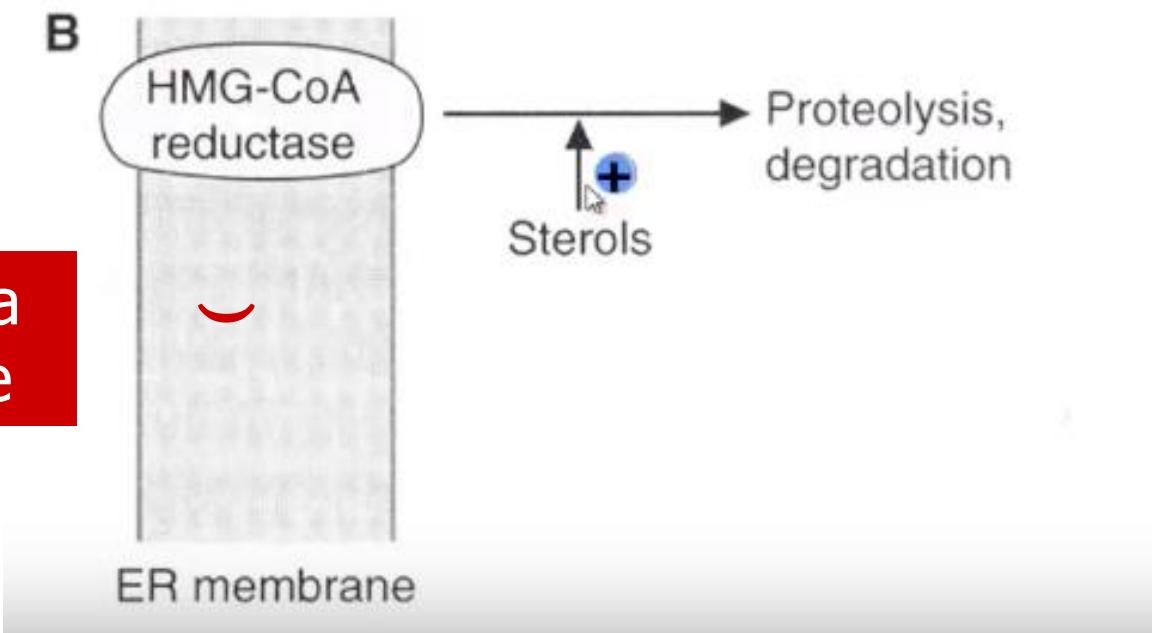
HMG-CoA



Mevalonato

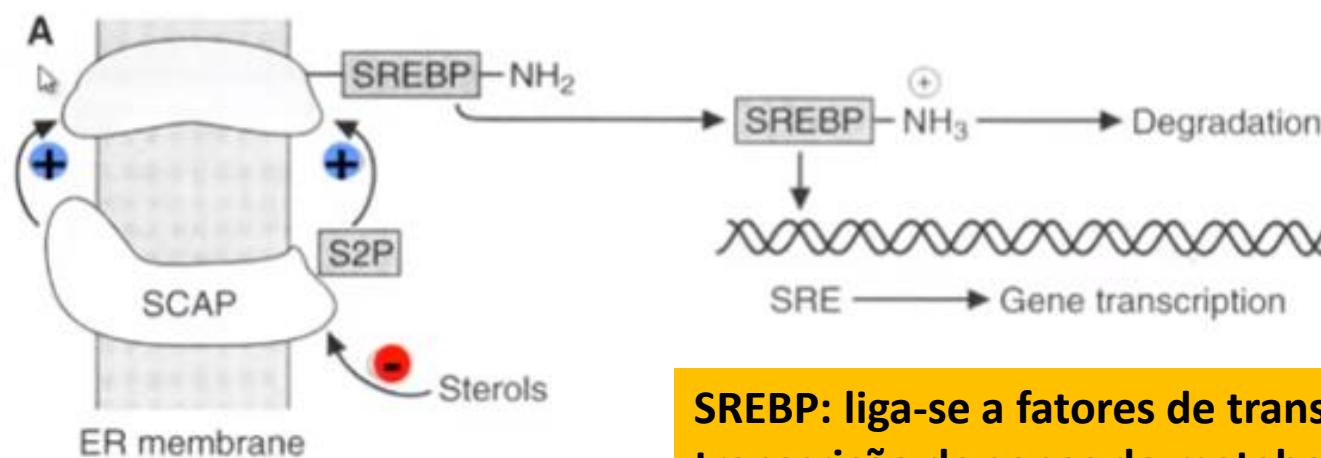
Estimula a  
proteólise

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.

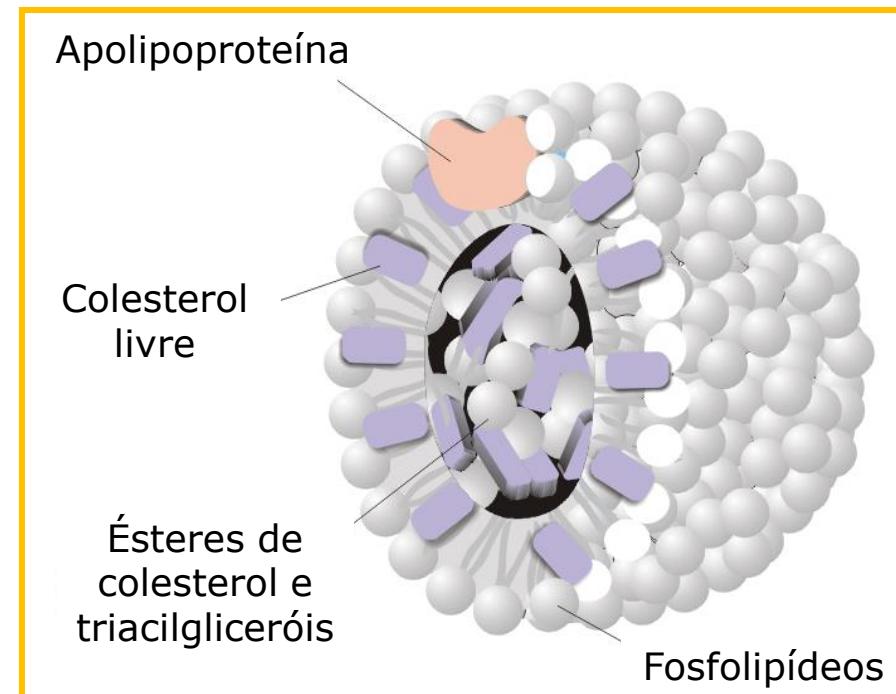


**SREBP: Proteína ligadora de elementos responsivos ao esterol**

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

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

- ✓ 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.



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

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

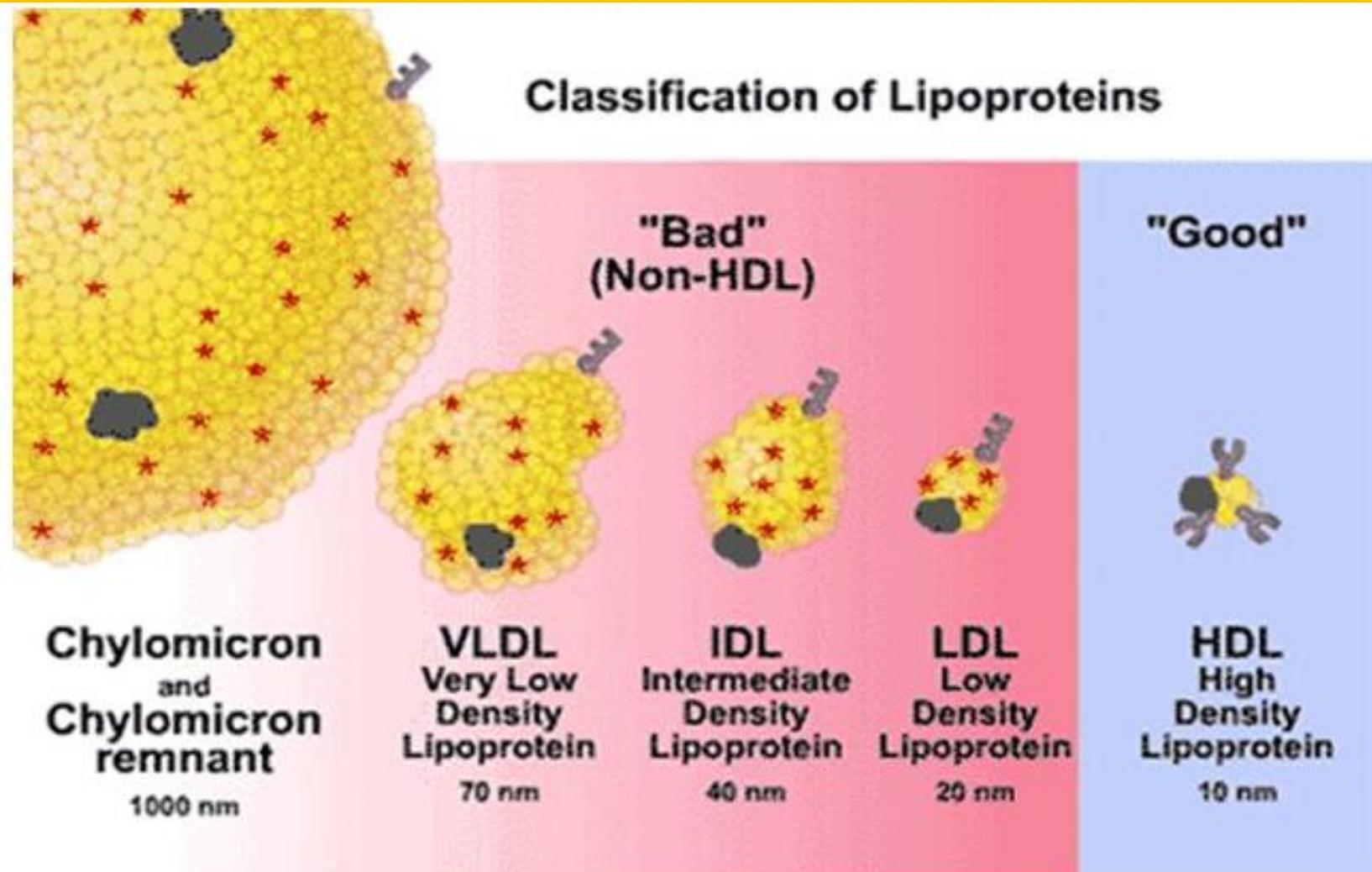
✓ LDL = “Lipoproteína de Densidade Baixa”. Principal transportadora de colesterol DO FÍGADO PARA OS TECIDOS; ALTOS NÍVEIS NO SANGUE AUMENTAM O RISCO DE INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO

✓ 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

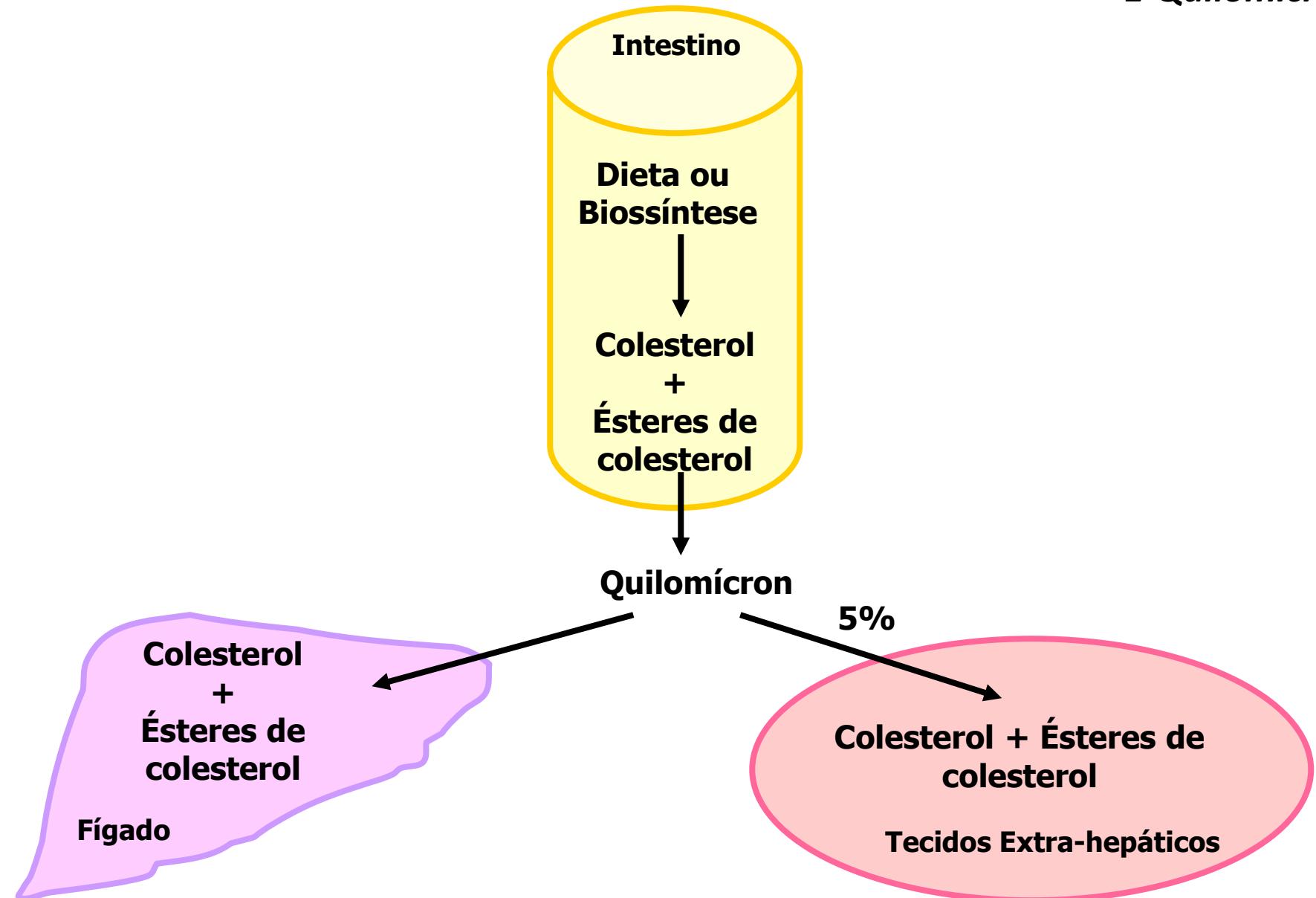
Lipoproteínas	Principais Lipídeos (%)	Apoproteína (%)	Origem	Função
Quilomícron	TG: 90%	2%	Intestino	Transporte TG exógeno
VLDL	TG: 55%	5 a 8%	Fígado e Intestino	Transporte de TG endógeno
LDL	Colesterol: 45%	20-24%	Intravascular	Transporte de colesterol aos tecidos
HDL	Fosfolipídeos: 30%	50%	Fígado e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

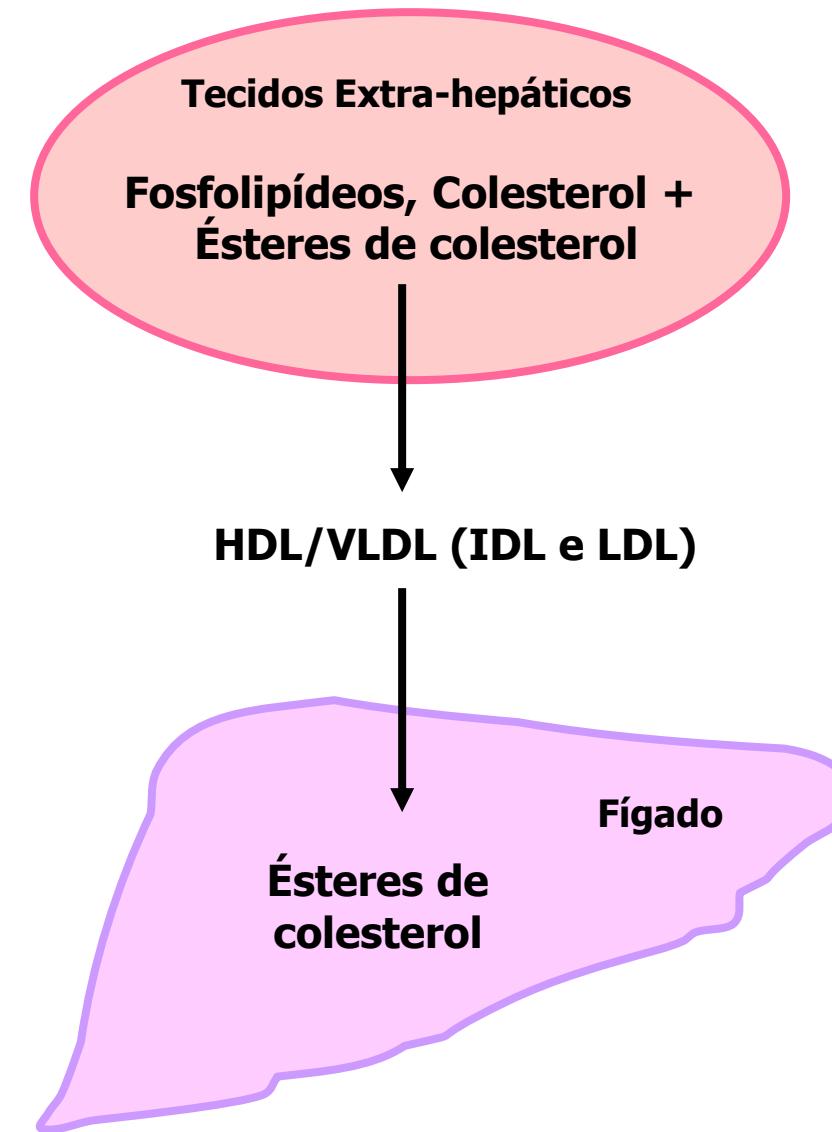
1-Quilomícrons

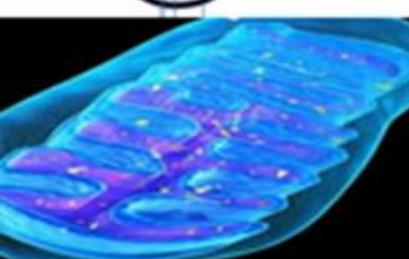




## **TRANSPORTE DO COLESTEROL DOS TECIDOS PARA O FÍGADO**

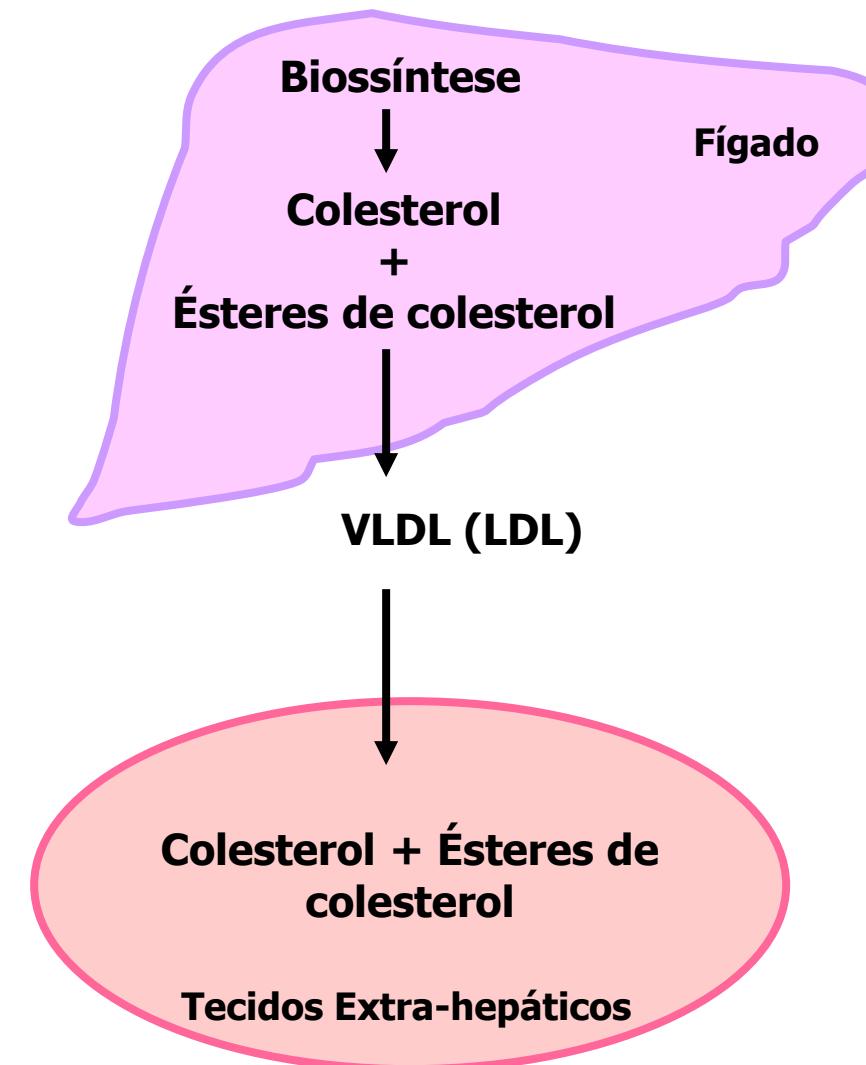
**2-HDL**





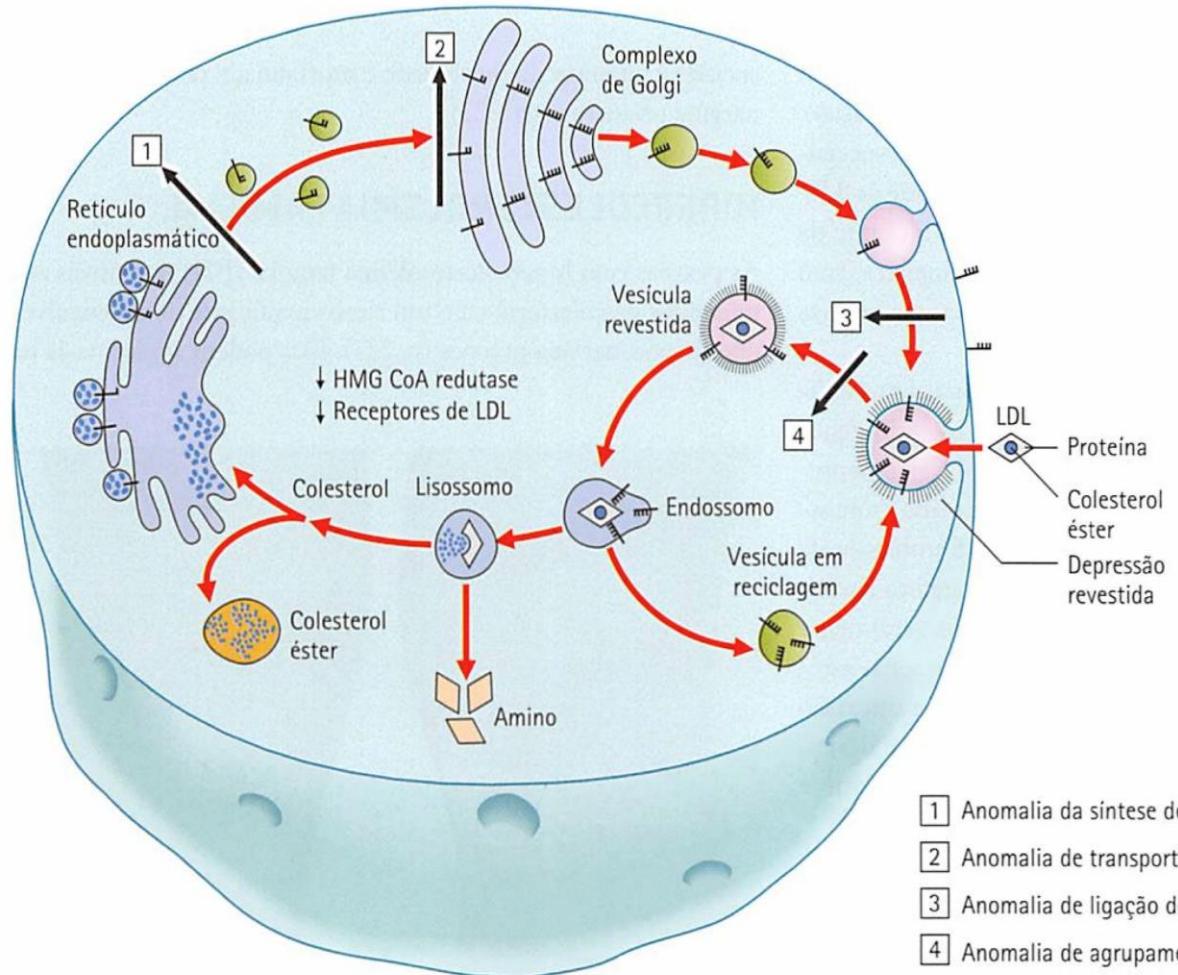
## TRANSPORTE DO LIPÍDEOS DO FIGADO PARA OS TECIDOS

### 3-VLDL E LDL





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



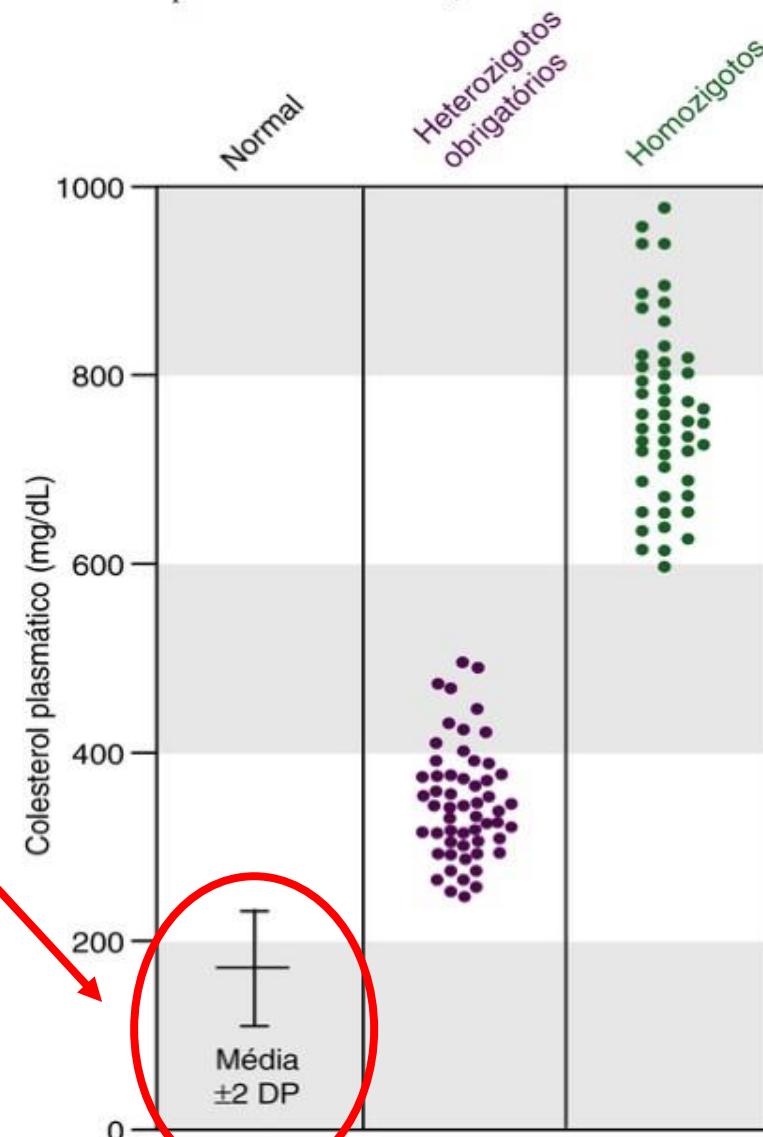
**DEFICIÊNCIA NOS RECEPTORES TECIDUAIS DE LDL**

- ✓ **Herança Autossômica Dominante**
- ✓ **Fator deficiente: Receptores de LDL**
- ✓ **Arterosclerose, altos níveis de colesterol, xantomas e xantelasma. 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)**

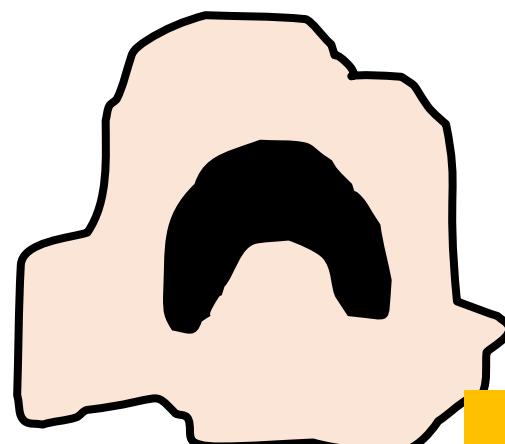
HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR: Distribuição dos níveis de colesterol plasmático total em 49 pacientes homozigotos para a deficiência do receptor de LDL, seus pais (heterozigotos obrigatórios) e os controles normais

HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR: Somente indivíduos homozigotos recessivos são saudáveis!



## PAPEL DA LDL NA ATEROSCLEROSE

METABOLISMO ENERGÉTICO:  
Espécies ativas do oxigênio -  $H_2O_2$



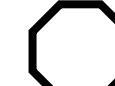
Macrófago



LDL

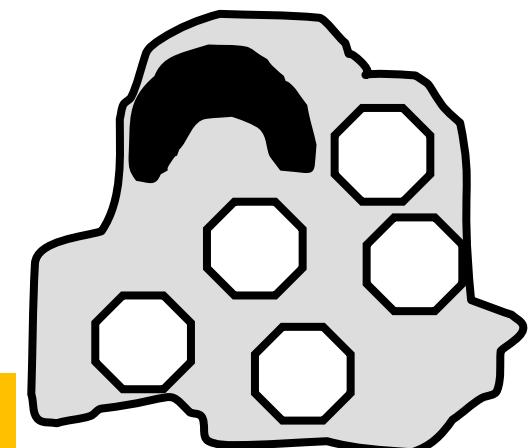
+

-



LDL oxidada

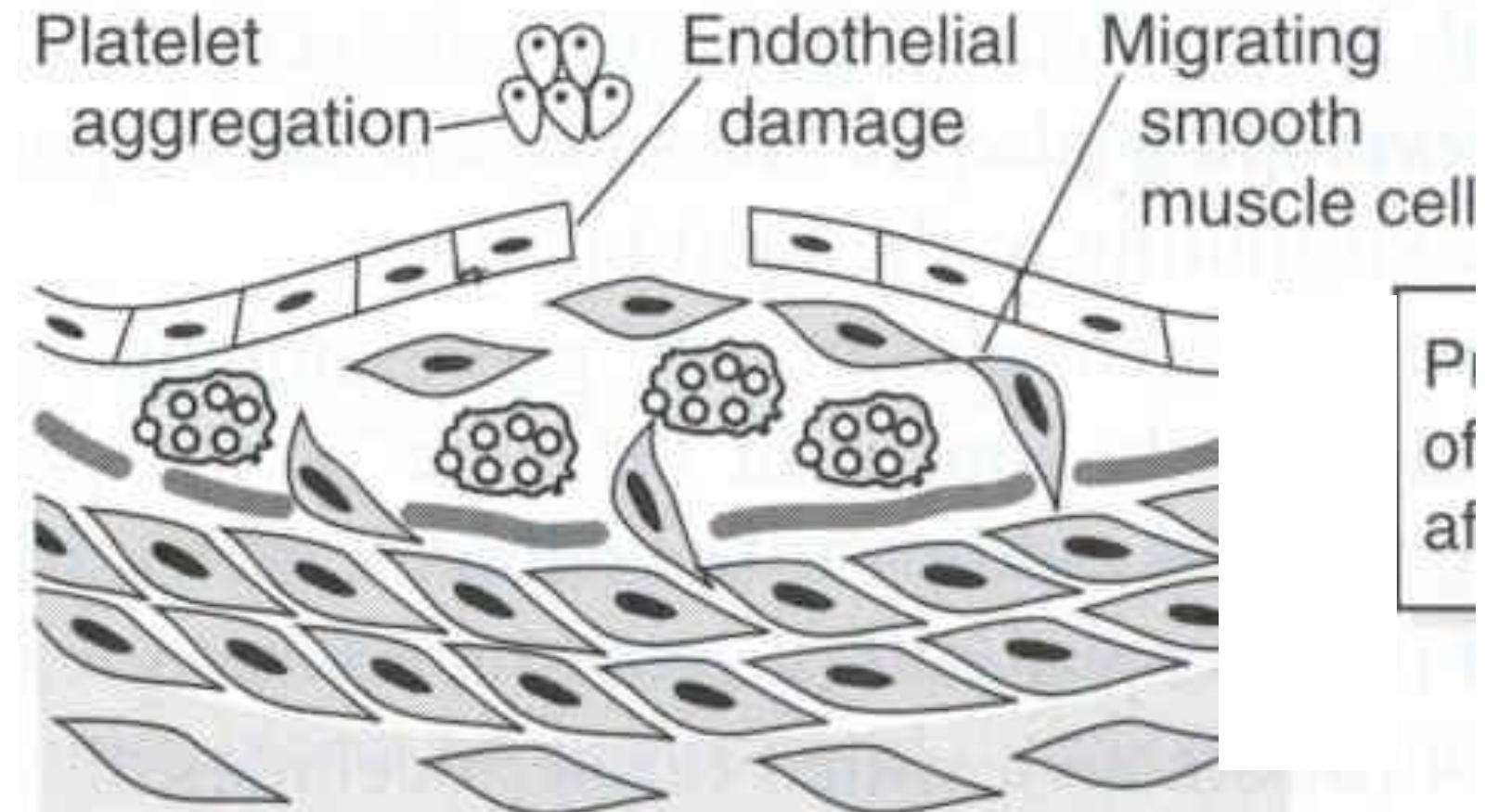
Vitaminas  
E, C, A



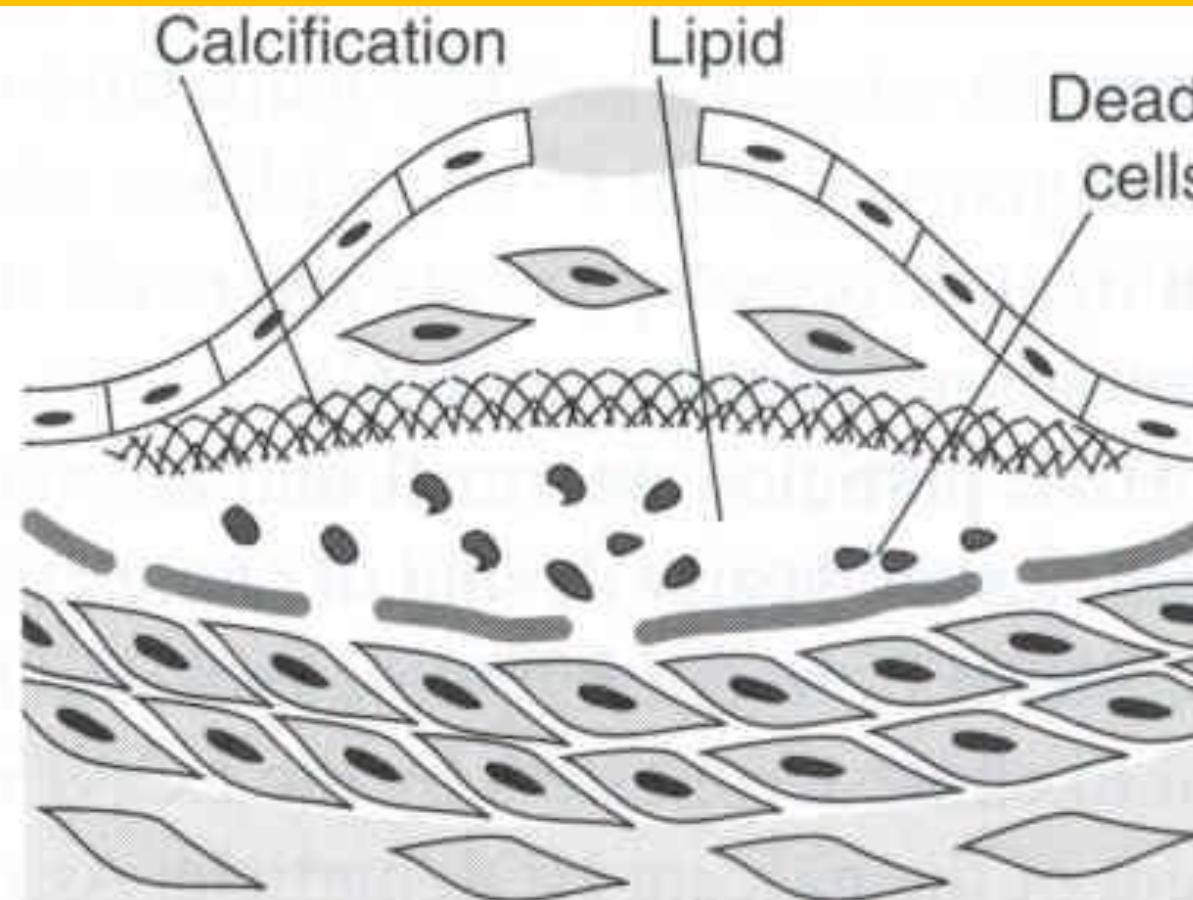
Célula Esponjosa

Os macrófagos fagocitam a LDL  
oxidada formando as células  
esponjosas

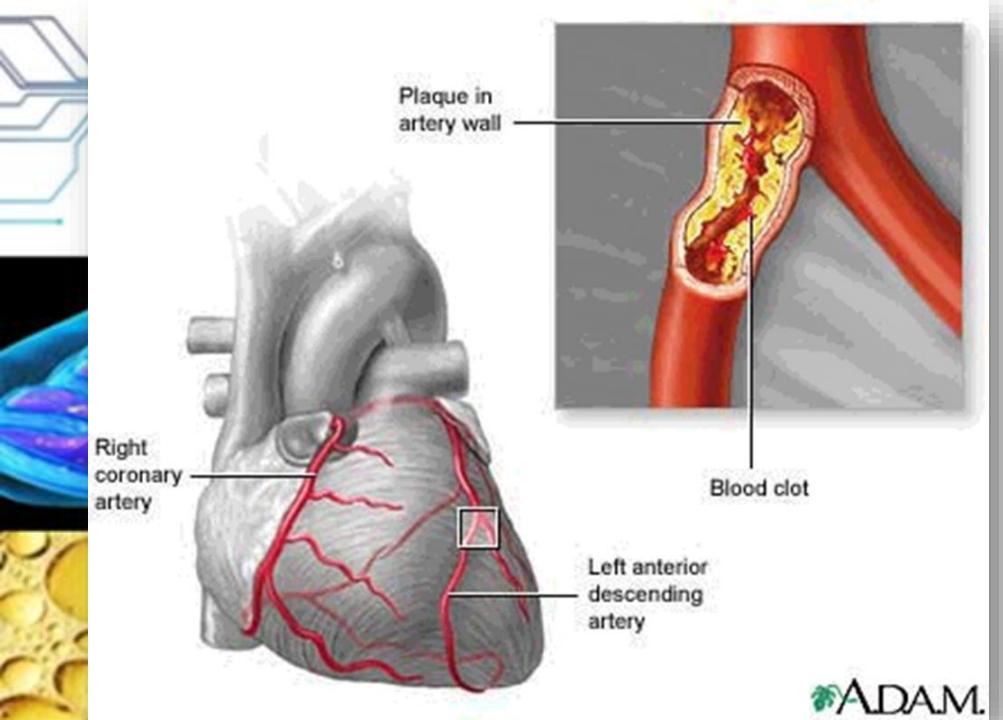
As células endoteliais da parede da artéria são injuriadas, ou mecanicamente ou por citotoxicidade pelas LDLs oxidadas ou pelas células esponjosas, causando exposição da área afetada e **AGREGAÇÃO PLAQUETÁRIA**. Ocorre proliferação e migração das células musculares lisas.



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



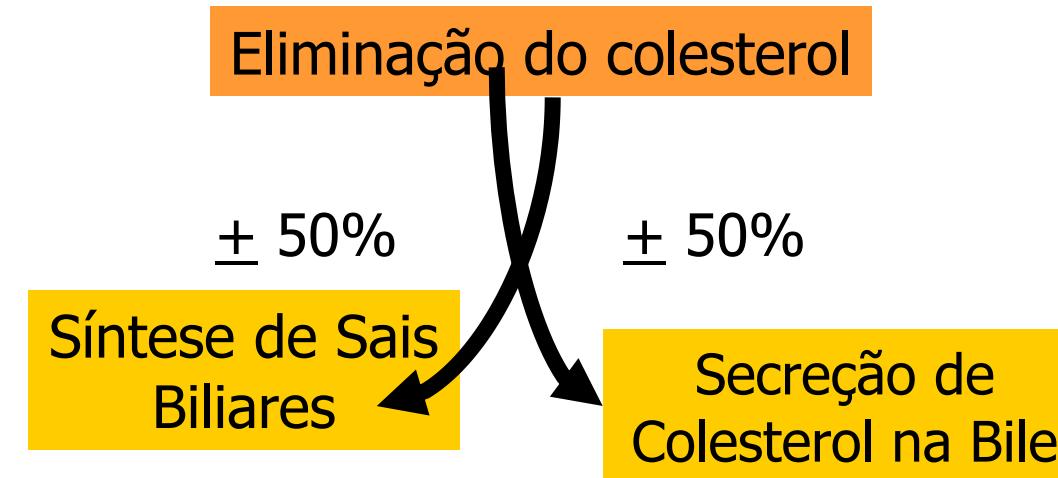
## ARTÉRIA EM PROCESSO ARTEROSCLERÓTICO



ADAM.



## 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

