

EL COLESTEROL Y SUS DERIVADOS

El colesterol apareció cuando los organismos se hicieron aerobios. Es un componente fundamental de todos los tejidos por formar parte de las membranas celulares y ser precursor de importantes moléculas como hormonas esteroideas y ácidos biliares. Todas las células precisan colesterol que puede proceder del exterior (dieta) o sintetizarse en el organismo a partir del acetil-Co-A. EL lugar de síntesis principal es el hígado, aunque también la corteza renal, piel, intestino y vasos sanguíneos (aorta) En el hombre adulto la síntesis va de 800 a 900 mg/día. Su formación depende de la cantidad de colesterol absorbido por la dieta. Si la absorción es alta, menor será la síntesis de colesterol y viceversa. La regulación de la síntesis de colesterol se lleva a cabo por medio de la concentración y actividad que tenga la enzima 3-hidroxi, 3-metilglutamil Co A reductasa. EL transporte de colesterol tras ser absorbido por el intestino junto con otros lípidos necesariamente tiene que unirse a las lipoproteínas para distribuirse a tejidos y órganos donde realiza sus funciones fisiológicas. La síntesis de colesterol se verifica en las siguientes etapas:

- Etapas:
 - Formación de mevalonato: la primera parte de la ruta es igual a las reacciones de la cetogénesis, aunque se da en compartimentos celulares diferentes porque la cetogénesis se da en las mitocondrias y la biosíntesis de colesterol en el retículo endoplasmático y en el citoplasma. Esta etapa se inicia con la condensación de dos moléculas de Acetil Co A para dar acetoacetil Co A que reacciona con una tercera molécula de acetil Co A para dar 3 hidroxi 3 metil glutaril Co A. Este , en la matriz mitocondrial sufre una escisión para dar acetoacetato y acetil Co A. Dicha ruptura se verifica por la acción de la enzima 3 hidroxi 3 metil glutaril Co A liasa. En el retículo endoplasmático esta enzima no existe, hay 3.hidroxi 3 succinil glutaril Co A reductasa que produce una reducción de 4 electrones desprendiendo de la Co NADPH para dar mevalonato
 - Síntesis de esmaleno a partir del mevalonato. En primer lugar el mevalonato sufre una activación por tres enzimas fosforilaciones dependientes del ATP para formar varios compuestos intermediarios fosforilados que participan en la síntesis de esmaleno. La tercera fosforilación se sigue de una decarboxilación del mevalonato para dar el isopentenil-pirofosfato. Este último tiene 5 átomos de carbono y sufre una isomerización en el carbono 5 para dar lugar al dimetil-alil-pirofosfato, que sufre una reacción de condensación con el isopentenil pirofosfato para dar geranyl pirofosfato (10 átomos de carbono). El componente último (geranyl pirofosfato) reacciona en una reacción de condensación con el isopentenil pirofosfato para dar farnesil pirofosfato con 15 átomos de carbono. Éste sufre una reacción de condensación con otra molécula de farnesil pirofosfato que , en el retículo endoplasmático pierde su grupo fosfato por la acción de una enzima (farnesil transferasa) y se transforma en el esmaleno que tiene 30 átomos de carbono
 - Ciclación del esmaleno hasta lanosterol y su conversión en colesterol: la formación de lanosterol que ya tiene 4 anillos esteroideos, se da en dos pasos:
 - Oxidación
 - Protonación: Para dar lugar a lanosterol con 37 átomos de carbono. Sobre el lanosterol se producen una serie de reacciones (20) en que intervienen reductasas y también reacciones de desmetilación que dan un compuesto inestable: El 7-dehidro-colesterol que sufre una reducción final para transformarse en colesterol con 27 átomos de carbono
 - Regulación de la síntesis de colesterol: La ejerce el propio colesterol por una serie de reacciones sobre la enzima 3 hidroxi 3 metil glutamil Co A reductasa por la imposibilidad de la oxidación del colesterol a CO₂ el organismo humano sólo lo puede eliminar por la bilis, a veces puede ser excesiva, lo que la transforma en bilis litogénica que , acumulándose en el tracto biliar puede dar cálculos de colesterol o pasar al intestino y dar lugar a esteatorrea. También el hígado se puede liberar de gran parte de colesterol, dando lugar a la formación

de ácidos biliares, sobre todo dos: ácido cólico y el quenosoxicolico. EL colesterol es precursor de importantes moléculas: hormonas esteroideas, glucocorticoides y hormonas sexuales. Los niveles de colesterol en sangre dependen del equilibrio que se dé entre la ingestión del colesterol, la síntesis de colesterol y su eliminación del organismo, Si estos procesos están perfectamente equilibrados existirá una cifra estable de colesterol en sangre, si no lo están se pueden producir graves problemas patológicos porque el colesterol circula por la sangre unido a determinadas lipoproteínas (LDL y HDL) que las transporta hasta los tejidos, aunque el colesterol al unirse a las lipoproteínas, es mucho mas soluble pero si hay un exceso de colesterol y lipoproteínas (LDL principalmente) se puede acumular en las paredes de los vasos y dar unos depósitos de colesterol llamados ateromas que dan una patología que es la ateroesclerosis que se puede presentar en las arterias y venas para dar accidentes cardiovasculares como infarto de miocardio, angor y hemorragias cerebrales. Otro tipo de hipercolesterolemia es la hipercolesterolemia familiar, enfermedad genética que se da como consecuencia de una disfunción entre el colesterol y las lipoproteínas L.D.L. La gravedad de esta enfermedad dependerá de que el gen esté en hetero u homocigosis. En ambos casos produce alteración cardiovascular en personas jóvenes hacia los 35 años, en los casos de heterocigóticos y en homocigóticos hacia los 20 produce alteraciones cardiovasculares . El síndrome de Wolman es un almacenamiento de ésteres de colesterol en los lisosomas celulares por falta de enzimas que intervienen en el metabolismo del colesterol. El síndrome de Cristian es una alteración del colesterol por acumulación de ésteres de colesterol en los huesos planos del cráneo, hígado y bazo

Estas reacciones van catalizadas por unas enzimas llamadas transaminasas o aminotransferasas cuyos grupos prostéticos son el fosfato de piridoxal, componente de las vitaminas B6. Las moléculas aceptoras de grupos amino son los cetoácidos que al recibir el grupo amino se transforman en aa y el aa original pasa a ser un cetoácido

αα 1+ α cetoácido___ αα 2+ cetoácido 1

Cualquier tipo de cetoácido es capaz de aceptar los grupos amino. Los principales cetoácidos son el α-cetoglutarato, oxalacetato y piruvato

αα + α cetoglutarato ___α cetoácido + glutamato

αα + oxalacetato ___ α cetoácido + aspartato

αα + piruvato___ α cetoácido + alanina

Estas reacciones de transaminación se dan en todos los tejidos , pero principalmente en hígado, riñón y encéfalo. Las enzimas que participan están en todos los tejidos y se llaman transaminasas. Las dos mas importantes GOT(glutamato oxalacetato transaminasa) y GPT (glutamato piruvato transaminasa) EL nivel de estas enzimas debe estar perfectamente regulado por acción hormonal o por control de la dieta alimenticia. Desde el punto de vista bioquímico, son de gran interés porque su presencia en cantidades excesivas en sangre se va a usar como indicadores de enfermedades hepáticas o del corazón (infarto, angor,...) Las mayores concentraciones de estas transaminasas se deben a que se dan

lesiones celulares en los tejidos, hígado y corazón principalmente porque la destrucción celular en estos órganos produce su salida a la sangre donde deben ser siempre investigadas. Otro procedimiento es la desaminación oxidativa realizada por algunas enzimas deshidrogenasas. La mas importante es la glutamato deshidrogenasa, enzima que cataliza la transformación de glutamato a cetoglutarato interviniendo coenzimas en la reacción como la NAD y la NADH. Esta enzima es alostérica. Sus inhibidores alostéricos son el ATP y NADH. Son activadores alostéricos la NAD y Adp. Otro proceso es la transdesaminación: actuación simultanea de las transaminasas y de la enzima glutamatodeshidrogenasa. La transaminasa, su acción, se sigue de la acción de la enzima que permita la separación del grupo amino de los aa para transformarse en NH_3 o iones amonio. La regulación de estos compuestos se lleva a cabo por la conversión del NH_3 en glutamina, procesos que se dan en hígado y riñón por acción de las enzimas glutamina sintasa y glutaminasa. En los tejidos esqueléticos se da también una transaminación que da lugar a la formación de alanina. Se da por la acción de la enzima glutamatoalanina y se lleva a cabo por medio del ciclo de la alanina en los tejidos