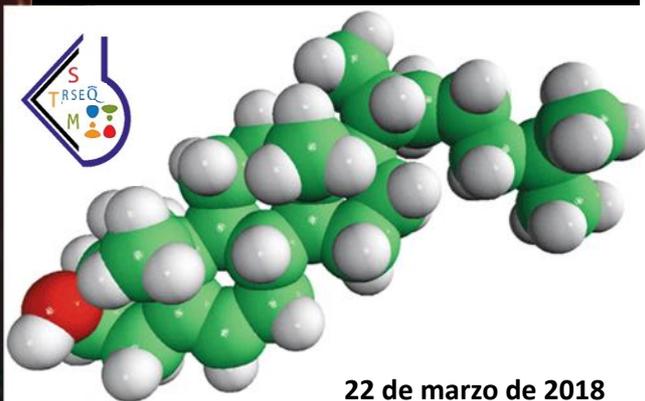




Álvaro Martínez del Pozo

EL COLESTEROL



22 de marzo de 2018



“En Biología, el colesterol es la molécula más galardonada. Trece premios Nobel se han otorgado a científicos dedicados al colesterol durante la mayor parte de sus carreras. Desde que se purificó en 1784, a partir de unos cálculos biliares, el colesterol ha ejercido una fascinación casi hipnótica en científicos procedentes de las disciplinas más diversas de la ciencia y de la medicina... El colesterol es una molécula de dos caras. La misma propiedad que le hace útil en las membranas celulares, es decir, su absoluta insolubilidad en agua, también le hace letal”.

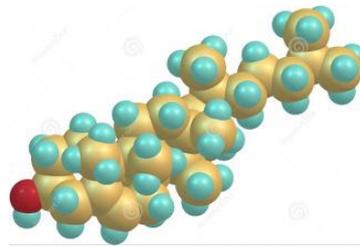
Michael Brown y **Joseph Goldstein**, al recibir el premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1985, por su contribución a “la determinación de los mecanismos de control de los niveles de colesterol en sangre”.



Michael S. Brown



Joseph L. Goldstein



El colesterol es bueno

Su insolubilidad en agua le permite mantener las propiedades de las membranas

Es precursor de moléculas importantes: sales biliares, hormonas, vitaminas

Alivia enfermedades como el Alzheimer

El colesterol es malo

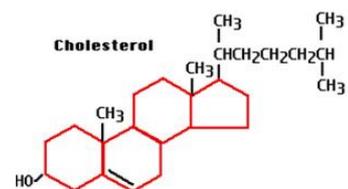
Su insolubilidad en agua produce daños en el sistema cardiovascular como la aterosclerosis

Actúa como diana de toxinas de microorganismos

El colesterol es feo

¿Quién ha dicho que sea feo? La belleza es un parámetro subjetivo

Resultaba feo cuando había oposiciones...

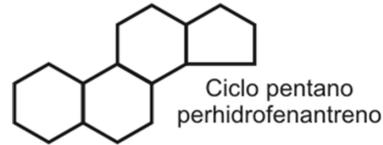


¡¡El colesterol es imprescindible para la vida!!

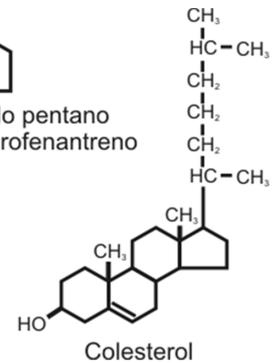
¿Qué es entonces el colesterol?

Un lípido basado en la estructura del *ciclopentanoperhidrofenantreno* o *esterano*, de ahí lo de **ESTEROLES** o **ESTEROIDES**

El colesterol sólo aparece en vertebrados



Su nombre, colesterol viene del griego: **chole-** (biliar) y **stereos** (sólido) seguido por el sufijo químico **-ol** porque es un alcohol



Lo de biliar se debe a que fue descubierto en 1784 por François Poulletier de la Salle, como componente principal de los cálculos de sales biliares

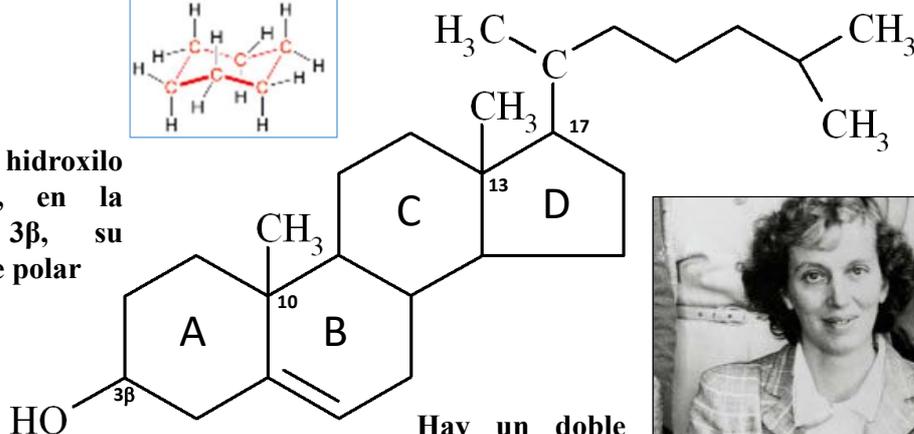
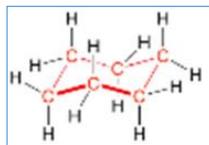


Como sólido es tan **insoluble en agua** que tiene la consistencia de la cera

¿Cuál es la estructura del colesterol?

Dorothy Hodgkin Crowfoot demostró que no se trata de una molécula plana, como podría parecer en la figura, ya que los anillos adoptan conformación de "silla" (enlaces simples, sp^3 , tetraédrica). A esta base se le añade una cadena alifática (*isooctílica*), en el C17, y dos grupos metilo axiales, en C10 y C13.

Un grupo hidroxilo en el A, en la posición 3β , su única parte polar



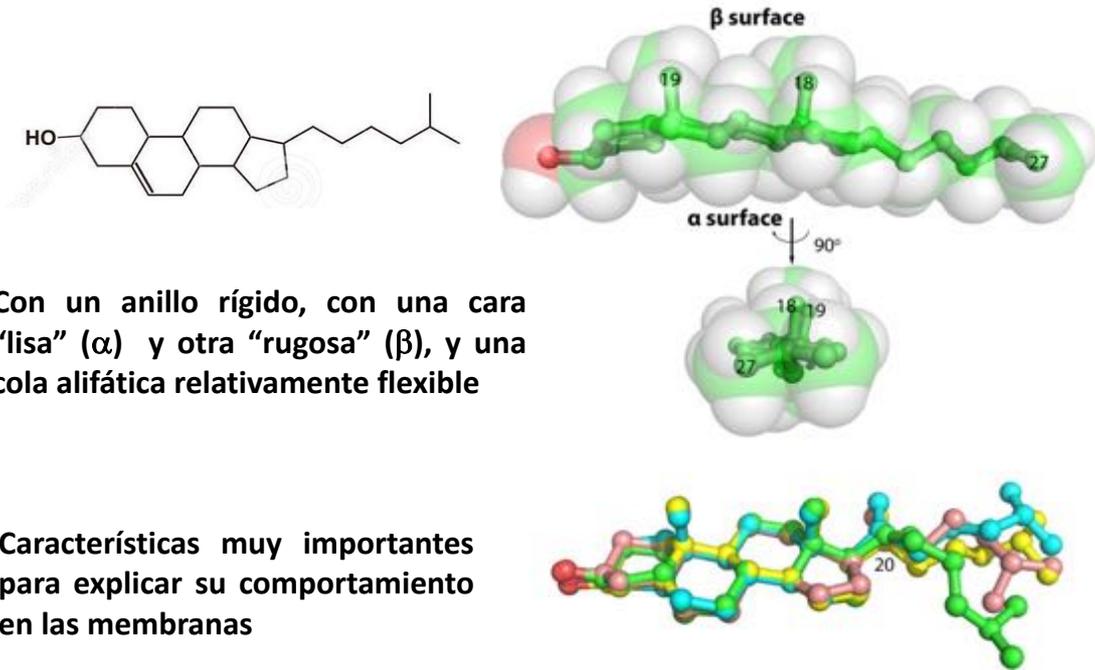
Possible enlace de hidrógeno

Hay un doble enlace en el anillo B (plano)



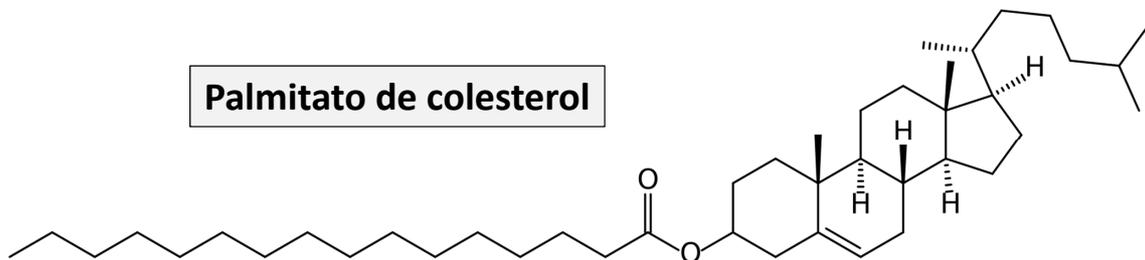
¿Cuál es la estructura del colesterol?

Y sin embargo el colesterol es esencialmente plano...



¿Cuál es la estructura del colesterol?

El OH también aparece en muchas ocasiones esterificado por un ácido graso de cadena larga, originado así los *ésteres de colesterol*

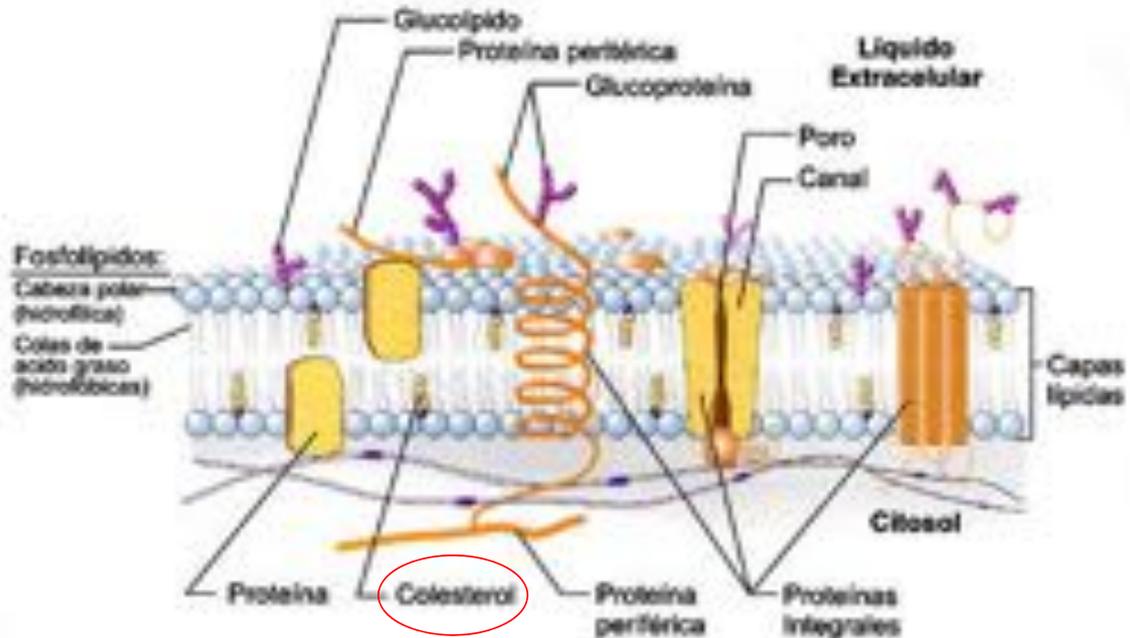


¡¡mucho más insoluble en agua!!

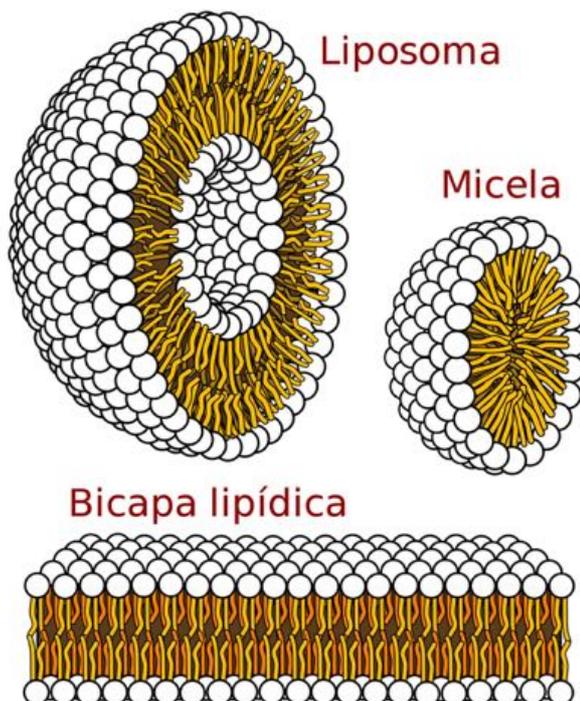
El colesterol se suele almacenar y transportar esterificado

El colesterol y las membranas biológicas

Las membranas biológicas están formadas mayoritariamente por fosfolípidos y esfingolípidos, que forman unas estructuras semipermeables, que llamamos bicapas lipídicas... ¡¡y mucho más!!



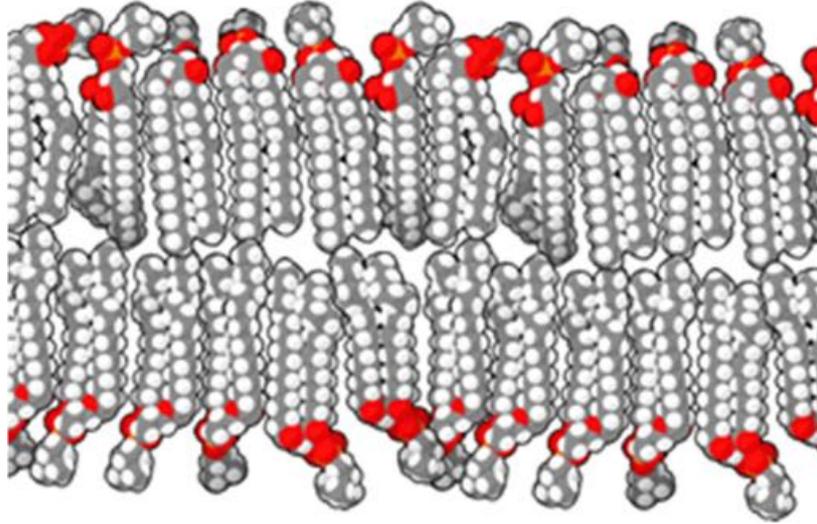
El colesterol y las membranas biológicas



Una **micela**, formada por detergentes, o lípidos como el propio colesterol, no puede soportar la vida de una célula porque **no tiene agua dentro....**

El colesterol y las membranas biológicas

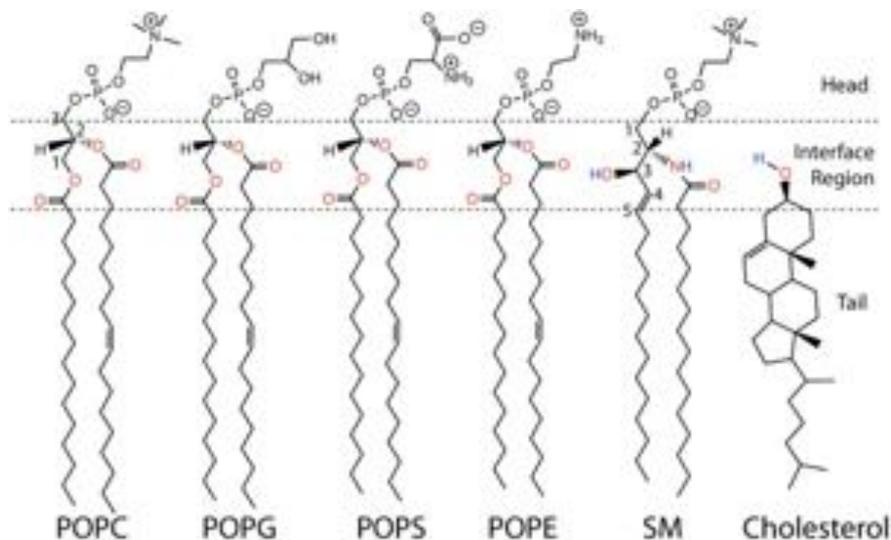
Y como las moléculas que forman las membranas no están unidas entre sí por enlaces covalentes, se mueven... originando las propiedades biofísicas de las membranas: fluidez, difusión, *flip-flop*



El colesterol modifica drásticamente estas propiedades

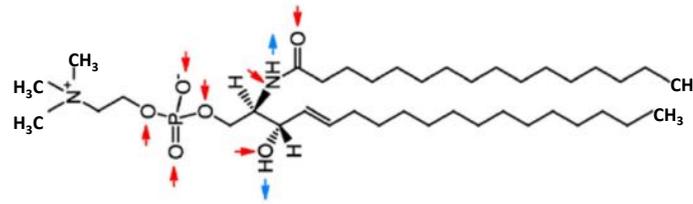
El colesterol y las membranas biológicas

Su cola alifática, altamente hidrofóbica, se encuentra cerca del centro de la bicapa, y su grupo OH, el único polar de la estructura y con capacidad para **establecer enlaces de hidrógeno**, se encuentra en la interfaz agua-membrana.

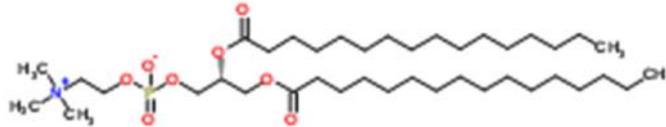


Las membranas de los animales vertebrados contienen entre 10 y 50% de colesterol

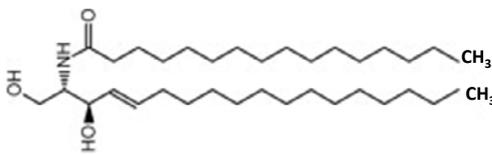
La "amiga" del colesterol: la esfingomiéline



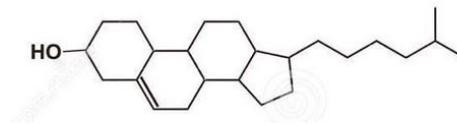
N-palmitoil-D-eritro-esfingosilfosforilcolina (PSM)



1,2-dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DPPC)



palmitoil-ceramida (PCer)

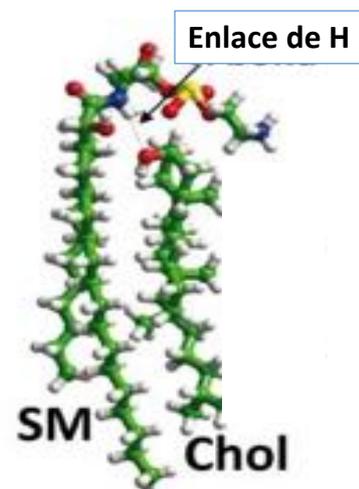
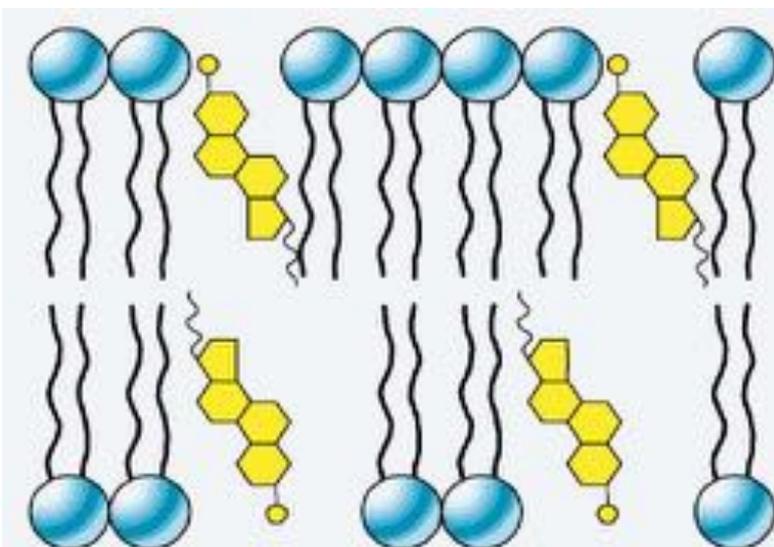


colesterol (Chol)

Su "enemiga"

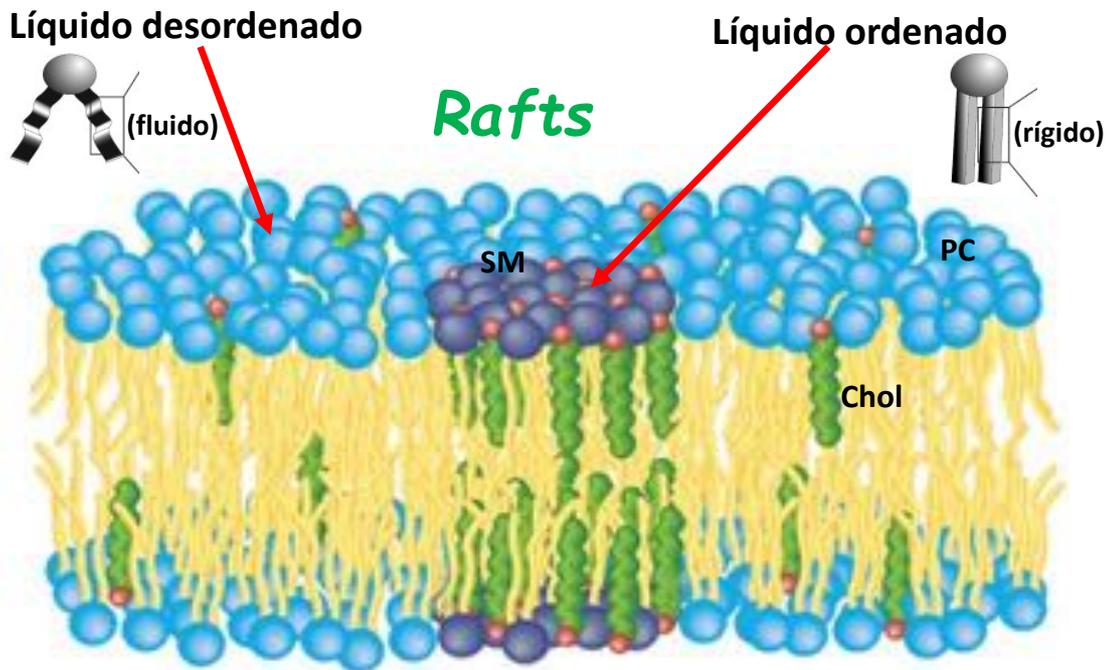
La "amiga" del colesterol: la esfingomiéline

El colesterol "bucea" por la membrana de forma que el "tubo" (su OH) distorsiona la red de enlaces de hidrógeno, que se establece entre las moléculas de SM, y su anillo y cadena alifática "rompen" el empaquetamiento entre las cadenas de acilo

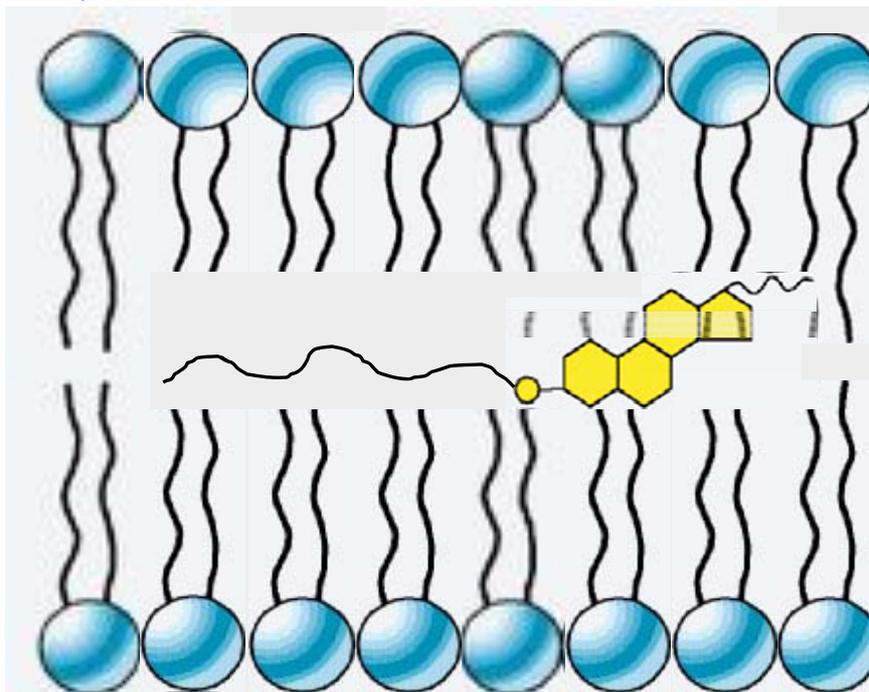


La "amiga" del colesterol: la esfingomielinina

Dominios lipídicos



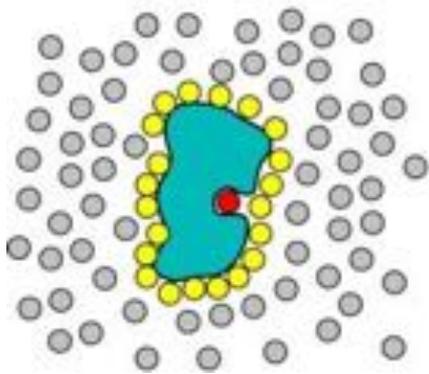
Si lo esterificamos, si le quitamos su "tubo", ya no puede "respirar" en el agua y se ve obligado a internarse en las "profundidades" hidrófobas de la membrana...



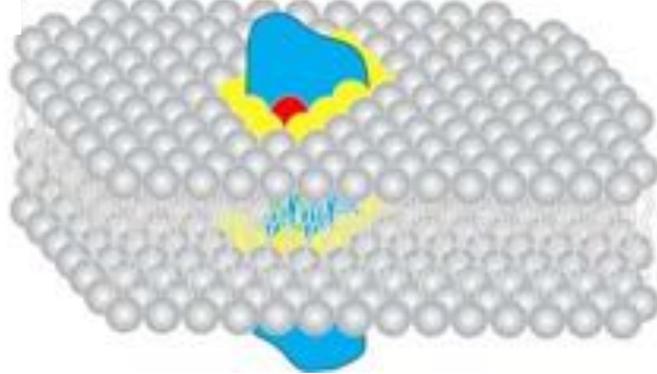
Por eso no suele aparecer esterificado en las membranas biológicas...

El colesterol modifica el comportamiento de las proteínas de membrana

Inespecíficamente... como disolvente,
o específicamente... como ligando



Proteína hidrosoluble



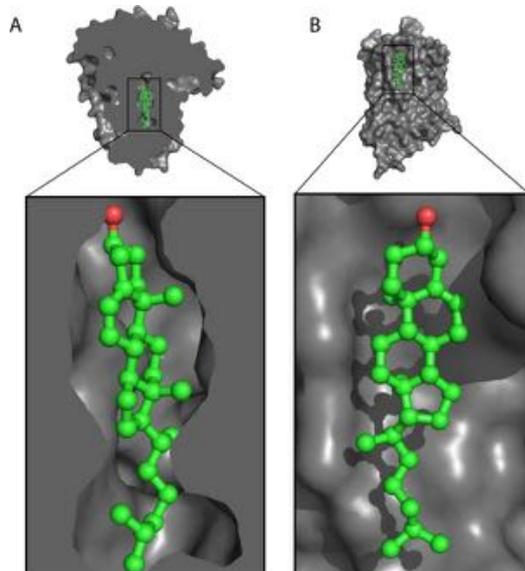
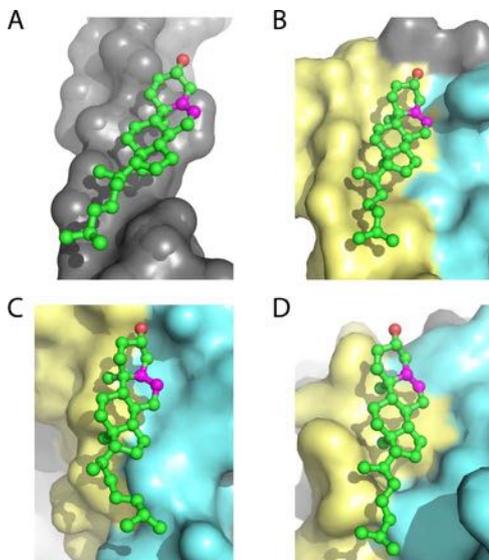
Proteína de membrana

● Disolvente ● Capa de solvatación ● Unión específica

El colesterol modifica el comportamiento de las proteínas de membrana

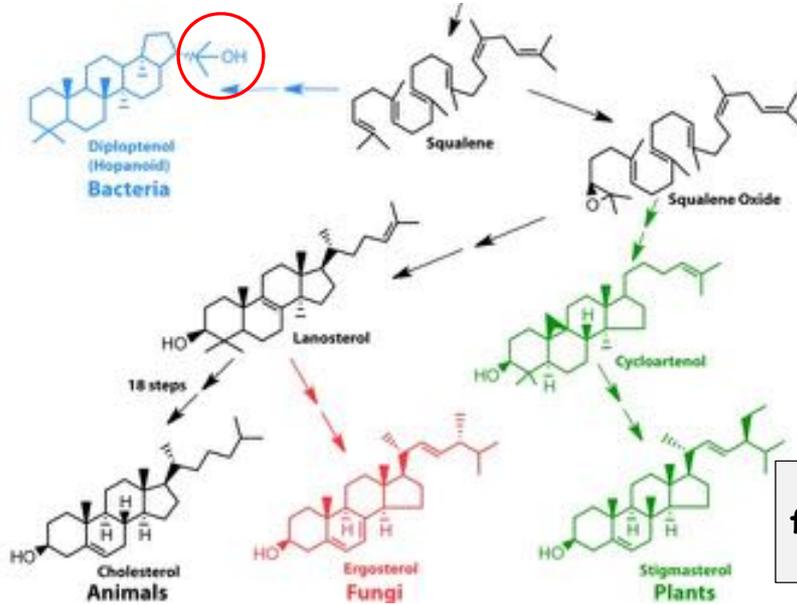
Inespecíficamente...
como disolvente,

Específicamente...
como ligando



¿Qué sustituye al colesterol en los organismos no vertebrados?

La mayoría de los organismos no animales, incluyendo muchas bacterias, contienen lípidos parecidos a los esteroides que probablemente juegan un papel análogo en las correspondientes membranas

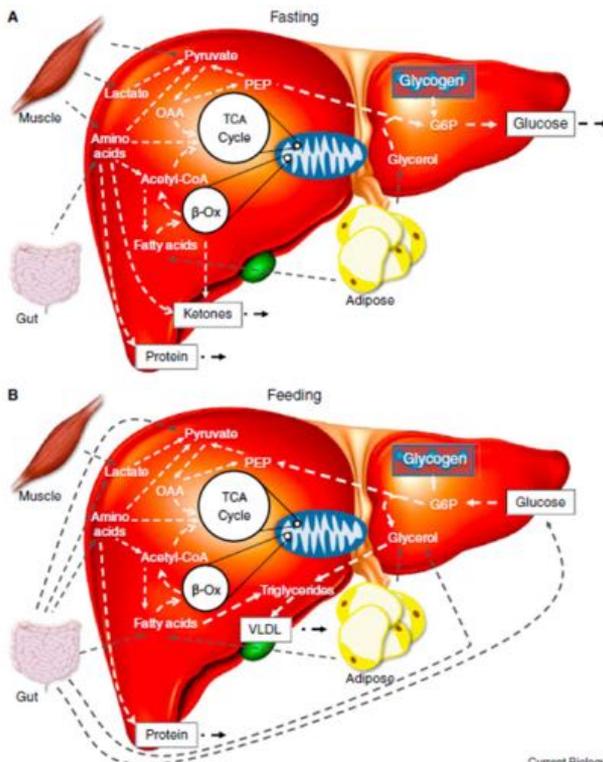


Algunos son además intermediarios de la propia biosíntesis del colesterol u otros esteroides animales

Ergosterol
diana antifúngica (anfotericina B) y precursor vitamina D

Stigmasterol
fitoesterol y precursor de hormonas y vitamina D

La biosíntesis del colesterol



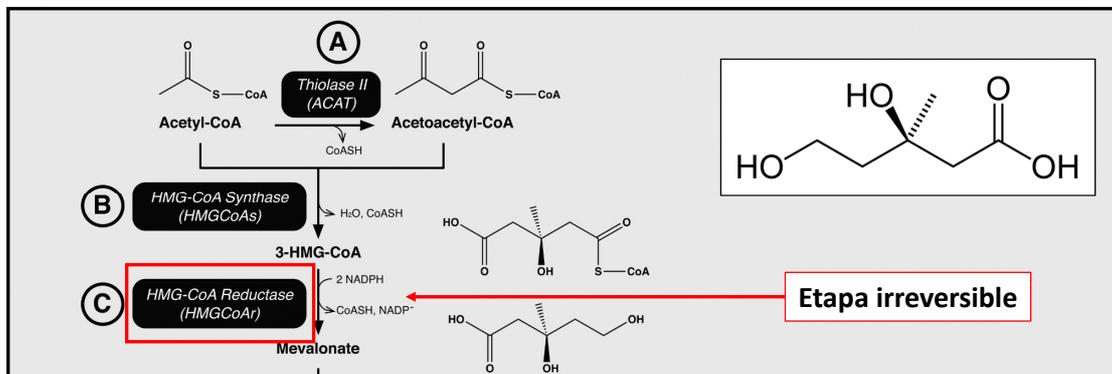
Todo el colesterol presente en nuestro cuerpo procede sólo de dos fuentes distintas: de su síntesis *de novo* en las células (principalmente en el hígado, pero no sólo) o de su ingestión en la dieta.

El hígado, un órgano conservado en todos los vertebrados y un punto crítico para numerosos procesos fisiológicos.

El hígado sí que es bueno... se ocupa del bienestar de todos los demás órganos

La biosíntesis del colesterol

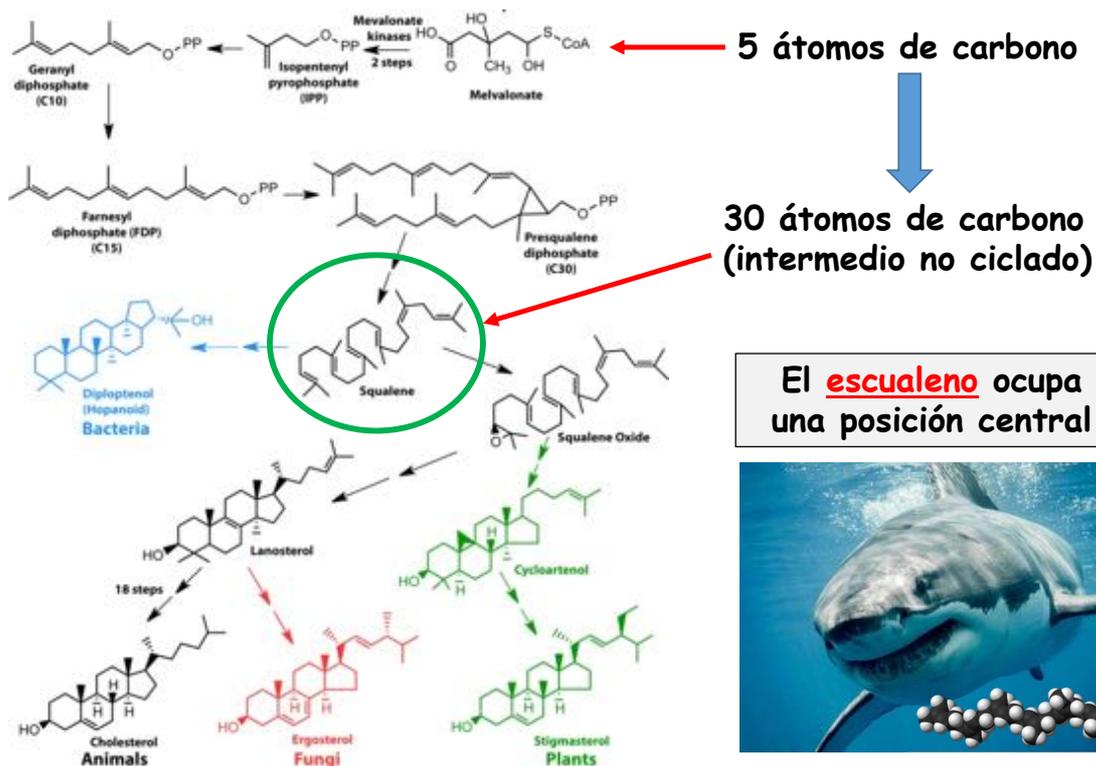
El primer paso en la síntesis del colesterol es la formación de mevalonato (5C) a partir de acetato (2C). El paso final lo cataliza la 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA Reductasa (HMGCR) y constituye la etapa clave porque es la etapa limitante



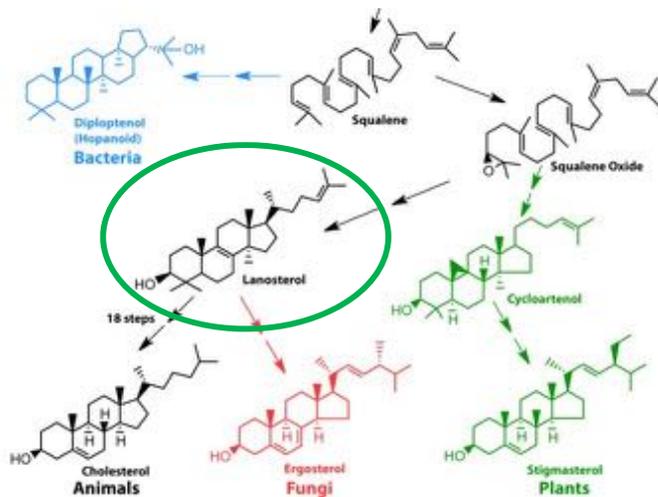
Los veintisiete átomos de carbono del colesterol, todos, proceden del acetyl-CoA

La 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa, es una proteína integral de membrana del retículo endoplásmico y constituye uno de los puntos más importantes de control de la biosíntesis del colesterol.

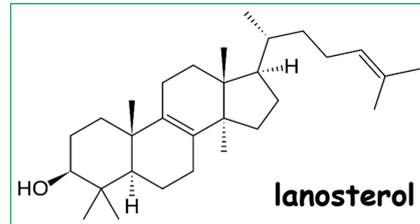
La biosíntesis del colesterol: el escualeno



La biosíntesis del colesterol: el lanosterol



El *lanosterol* es el compuesto del que derivan todos los esteroides



¿Previene el lanosterol las cataratas?

Es el primer producto de ciclación del *escualeno* (30 átomos de carbono) y también es un precursor del colesterol (27 carbonos)

Se necesitan 18 pasos más para eliminar correctamente esos tres átomos sobrantes...



Regulación de la biosíntesis del colesterol

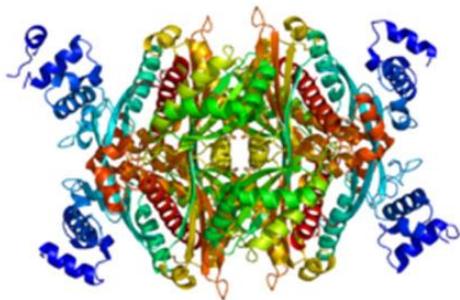
El colesterol se puede obtener de la dieta o se puede sintetizar *de novo*. Un adulto sometido a una dieta baja en este lípido suele sintetizar unos 800 mg al día, principalmente en el hígado y, aunque en menor medida, en el intestino. Las concentraciones intracelulares de colesterol van a ser un factor clave en el control de su biosíntesis y metabolización a tres diferentes niveles:

- Control de la biosíntesis de novo del colesterol.
- Almacenamiento de su exceso en forma de ésteres de colesterol.
- Regulación de la biosíntesis del receptor de LDL, responsable de la captura del colesterol circulante.

Control de la biosíntesis de novo

La presencia de colesterol en la dieta suprime muy eficazmente su biosíntesis endógena

El objeto principal de este control lo constituye la HMG-CoA reductasa



La enzima es controlada por cuatro mecanismos distintos:

- Retroinhibición
- control de la expresión del gen correspondiente
- índice de degradación de la enzima
- fosforilación-desfosforilación (ATP).

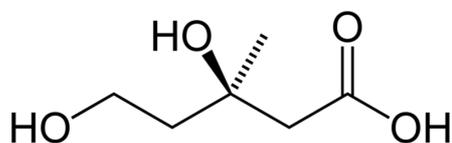
La concentración de enzima (HMG-CoA reductasa) presente en la célula pueda variar hasta más de 200 veces

Vamos, que si no consumimos colesterol, lo sintetizamos... Entonces, ¿por qué nos recomiendan no abusar del consumo de este lípido?

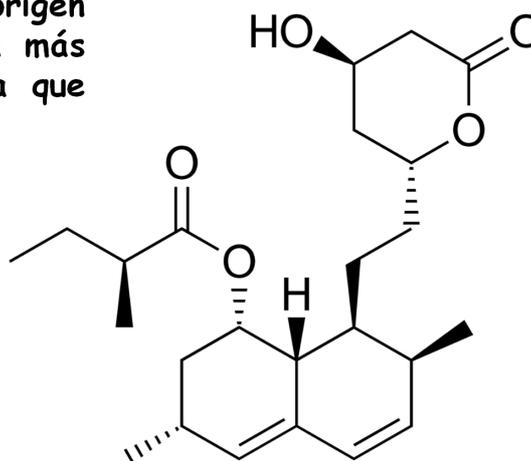


Las estatinas

Las estatinas son moléculas de origen fúngico, siendo la *lovastatina* la más conocida de ellas, y la primera que llegó al mercado.



Ácido mevalónico



Lovastatina

Se trata de una molécula producida por *Aspergillus terreus* que inhibe la HMG-CoA reductasa porque posee una región en su molécula que se parece al mevalonato

El transporte del colesterol

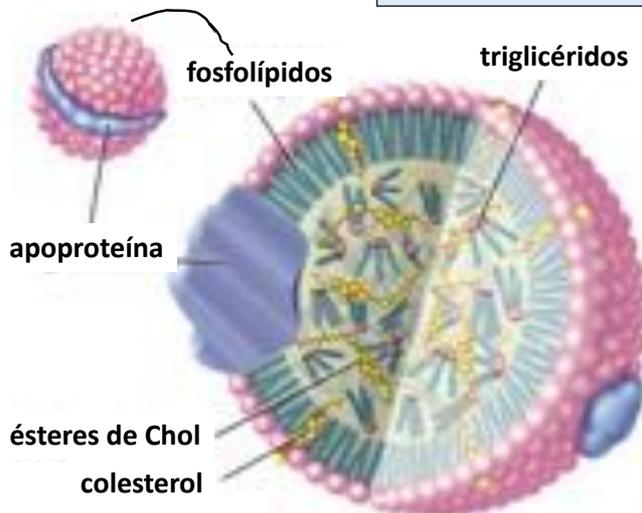
Los *triglicéridos* (las grasas) y *colesterol* son los campeones de la insolubilidad en agua y, por ello, necesitan transportadores que los solubilicen cuando circulan por la sangre

LIPOPROTEÍNAS

Diferentes apoproteínas



Distintas lipoproteínas



Atendiendo a su tamaño y densidad (diferente composición lipídica):

Quilomicrones

VLDL (very low density lipoproteins)

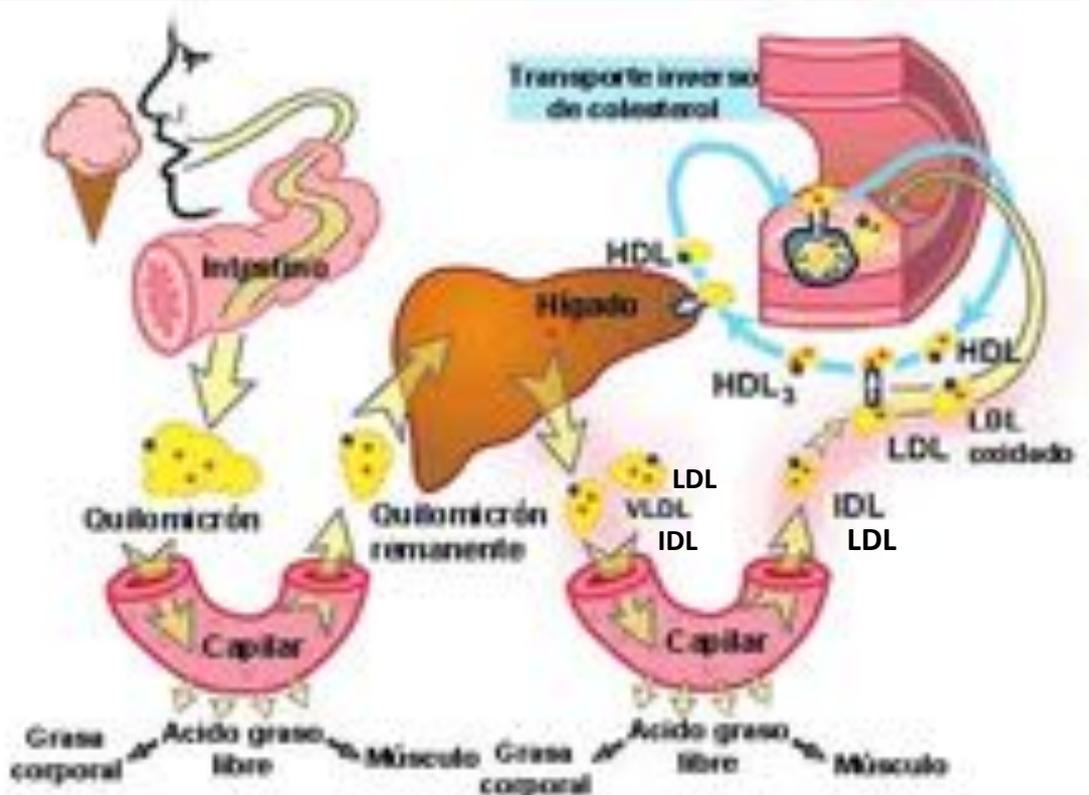
IDL (intermediate density lipoproteins)

LDL (Low Density, “*colesterol malo*”)

HDL (High Density, “*colesterol bueno*”)

las LDL contienen una notable mayor proporción de colesterol y ésteres de colesterol

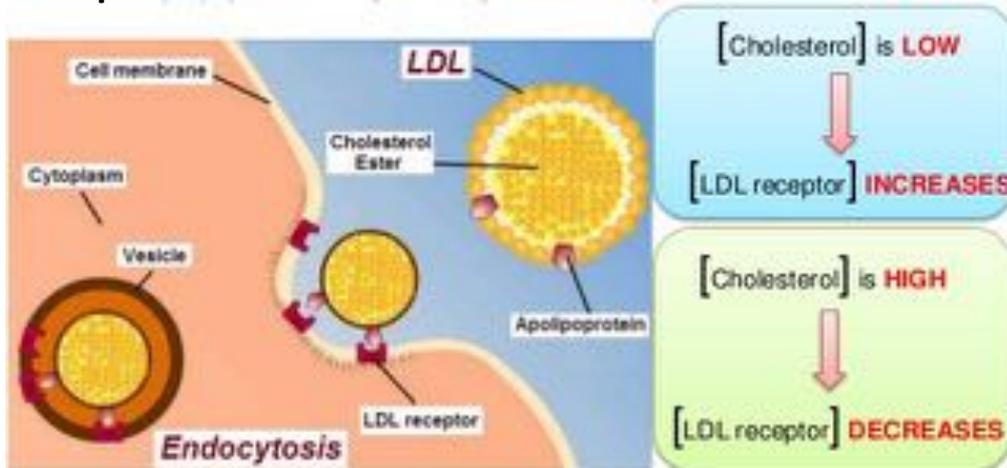
El transporte del colesterol



El transporte del colesterol

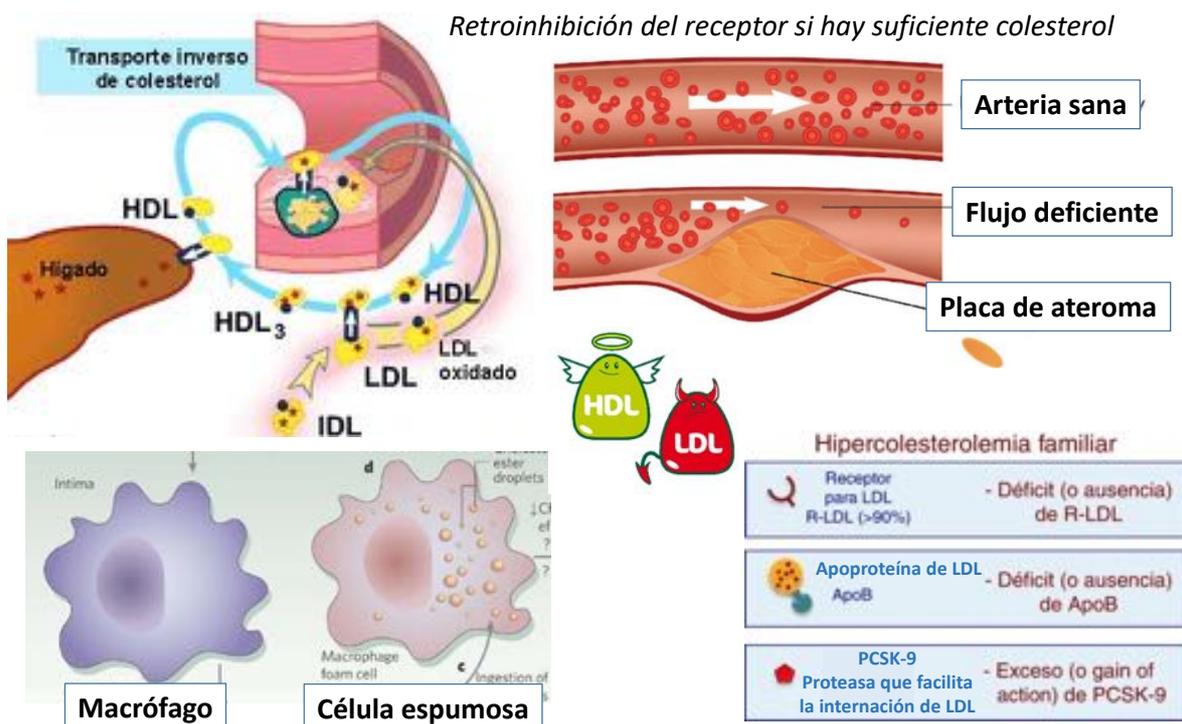
El receptor de LDL

- Las LDL transportan el colesterol desde el hígado al resto de los tejidos
- Las células de estos tejidos tienen receptores específicos de estas LDL en su superficie
- Una vez unidas, el colesterol y sus ésteres, se internan e incorporan a las membranas o se metabolizan



El transporte del colesterol

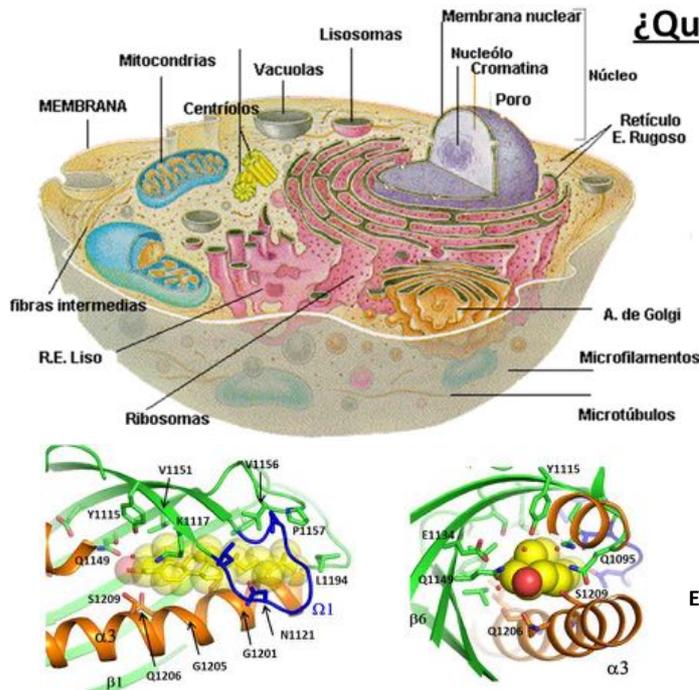
¿Qué pasa si hay un exceso de colesterol o un defecto de receptores de LDL?



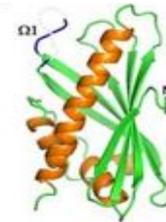
El transporte intracelular del colesterol

El colesterol se sintetiza en el retículo endoplásmico pero la mayor parte del mismo aparece en la membrana plasmática

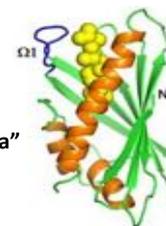
¿Quién lo transporta hasta allí?



Las LTPs
(Lipid Transfer Proteins)



Una "cajita hidrofóbica", con tapa...



Entra "de cabeza"

El colesterol como precursor de moléculas fisiológicamente importantes

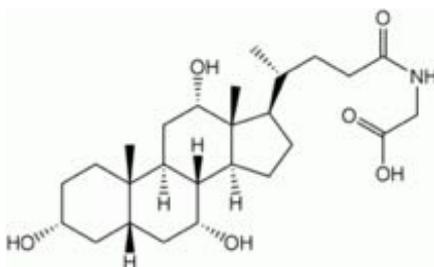
Sales biliares

Se originan como fruto de la degradación del colesterol

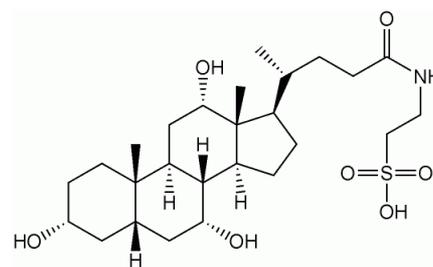
Son **detergentes** (digestión de las grasas)

Combinación de ácidos biliares + aminoácidos

(cólico) (glicocola o taurina)

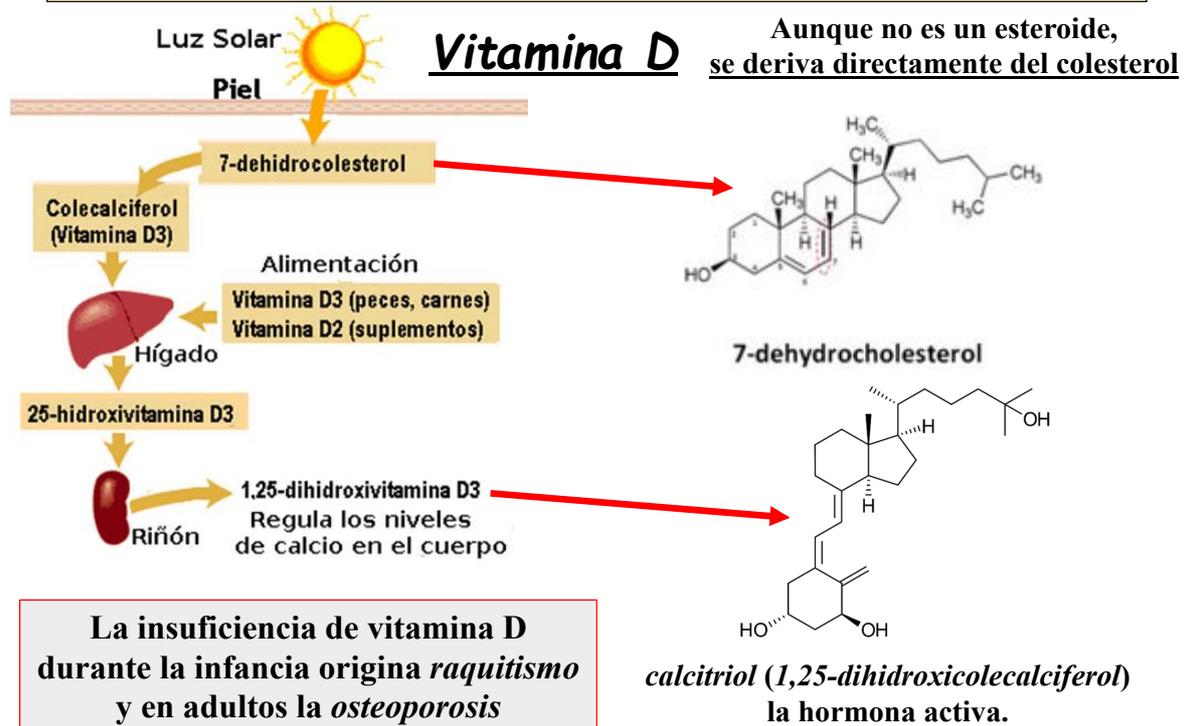


Ácido glicocólico



Ácido taurocólico

El colesterol como precursor de moléculas fisiológicamente importantes



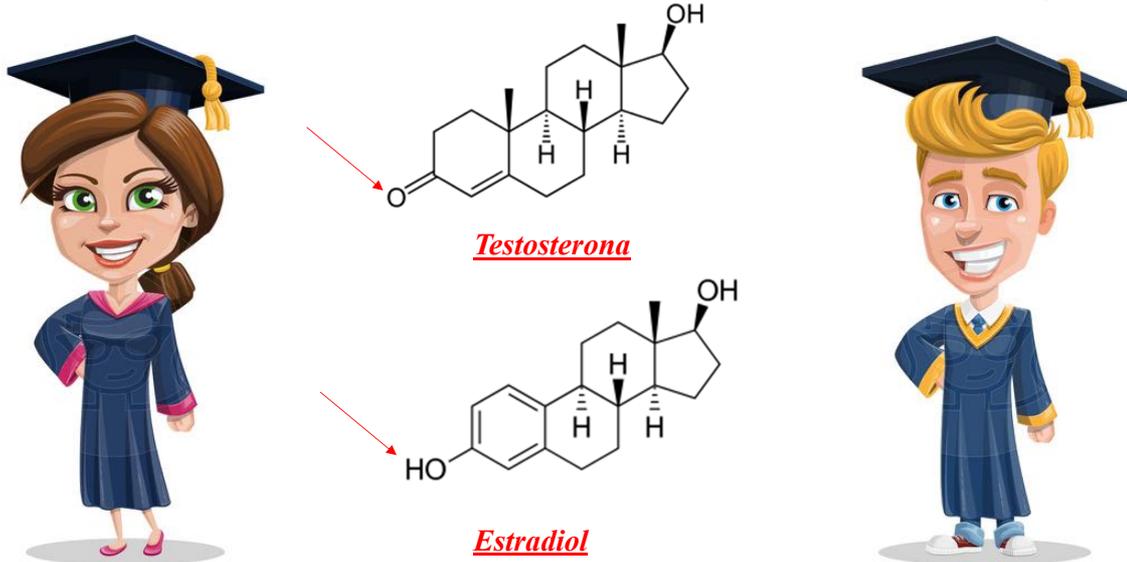
El colesterol como precursor de moléculas fisiológicamente importantes

Hormonas esteroideas

- **Progestágenos:** progesterona, que prepara el revestimiento del útero para la implantación del óvulo y es esencial para el mantenimiento del embarazo.
- **Glucocorticoides:** Promueven la gluconeogénesis y la formación de glucógeno, intensifican la degradación de grasas y proteínas e inhiben la respuesta inflamatoria. Permiten a los animales reaccionar frente al estrés. Cortisol y la corticosterona.
- **Mineralcorticoides:** Actúan sobre el riñón para regular el equilibrio salino mediante la reabsorción de Na^+ , Cl^- y HCO_3^- , así como el volumen y la presión de la sangre. Aldosterona.
- **Estrógenos:** Son necesarios para el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios femeninos. Junto con la progesterona, intervienen en la regulación del ciclo menstrual femenino. Estradiol.
- **Andrógenos:** Desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, especialmente los masculinos. Contribuyen además al mantenimiento de los testículos y el desarrollo de la masa muscular. Por ello se habla de esteroide anabólico. Testosterona.

El colesterol como precursor de andrógenos y estrógenos

iiUn OH marca la diferencia entre ser hombre o mujer!!



Si durante el desarrollo se produce mucho estradiol, te conviertes en mujer, pero si predomina la testosterona, serás un hombre

Sexo y testosterona

Inicialmente, estamos predestinados a ser mujeres

El cromosoma Y, en cierto momento del desarrollo, bloquea la producción de estrógenos. **La testosterona es mayoritaria**

Por eso los genotipos XY suelen dar lugar a lo que entendemos como un varón y los XX a una hembra.

¿Qué pasa si se le da un exceso de testosterona a una hembra?



Jarmila Kratochvílová



Heidi (Andreas) Krieger

Sexo y testosterona

Síndrome de insensibilidad a los andrógenos

Cuando una persona que es genéticamente masculina (XY) posee una mutación en el receptor de andrógenos que la vuelve insensible a la acción de las hormonas masculinas, más aún que una mujer genéticamente XX, que sí responde a testosterona, desarrolla características sexuales secundarias típicamente femeninas.

Su apariencia es la de una auténtica mujer, pero no es fértil



Sexo, fertilidad y estradiol

El estradiol es una molécula imprescindible para la fertilidad femenina

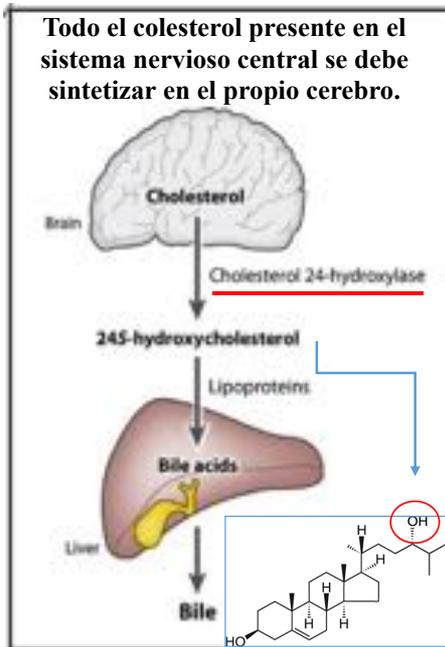
El estradiol, en parte, se genera en el tejido adiposo



El colesterol y la enfermedad de Alzheimer

El cerebro representa el 2.1% del peso total de un ser humano pero contiene el 25% de todo su colesterol. No atraviesa la barrera hematoencefálica

Todo el colesterol presente en el sistema nervioso central se debe sintetizar en el propio cerebro.



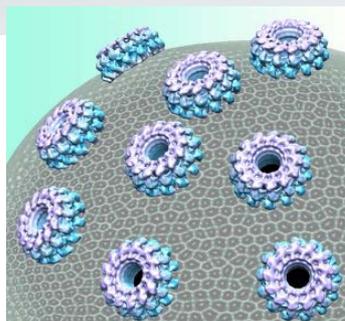
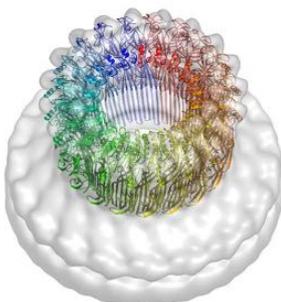
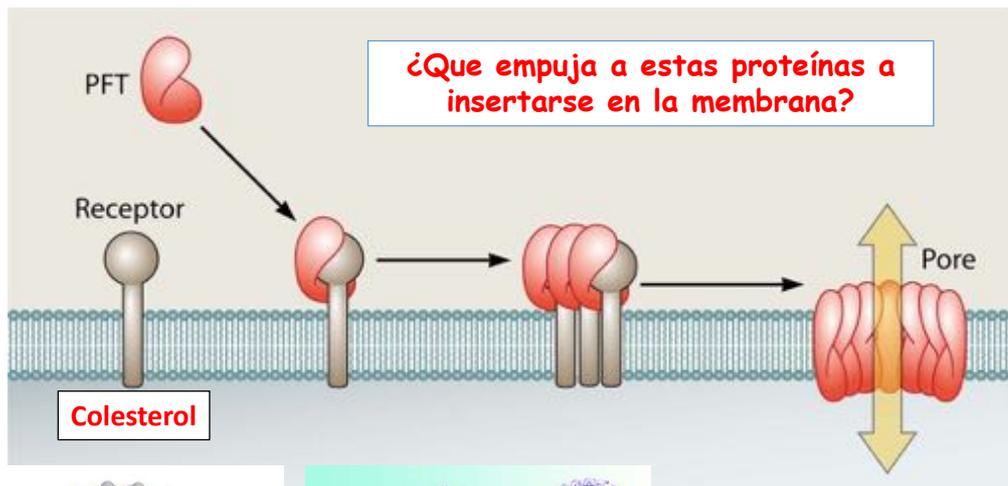
Su exceso en las membranas de las neuronas parece ser uno de los factores responsables de la enfermedad de Alzheimer, aparte de las placas amiloides.

Existen tres alelos (subtipos) de la lipoproteína ApoE:
ApoE2 o *gen centenario*, protege pero sólo está presente en el 2%
ApoE3, el *más común* (80%)
ApoE4 (18%), que *aumenta el riesgo*, es un *gen perezoso*, no producen suficiente proteína

HMGCR: un cuarto de la población porta un alelo particular que también juega un papel protector y reduce el riesgo de padecer la enfermedad

La *enzima 24-colesterol-hidroxilasa produce 24-hidroxi-colesterol*, que *protege porque sí atraviesa la barrera hematoencefálica*

El colesterol como diana de toxinas



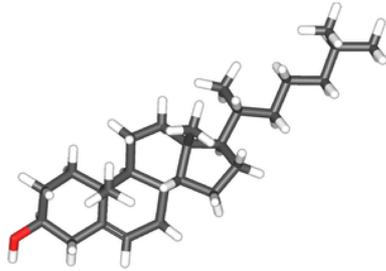
-No es una modificación química
 -No se consume ATP

Una metamorfosis molecular

El **colesterol** no es ni bueno, ni malo, ni feo, sino

¡IMPRESINDIBLE!

Hagamos una vida saludable, comamos con moderación y el colesterol será nuestro "amigo"...



I 
Cholesterol

GRACIAS POR SU ATENCIÓN