

BIOSSÍNTESE DE COLESTEROL*

Introdução

O colesterol é a molécula mais condecorada na biologia. Sua insolubilidade em água, propriedade que o torna útil nas membranas celulares, também o faz prejudicial. Treze prêmios Nobel foram dados a cientistas que dedicaram a maior parte das suas carreiras a ela. Entre os mais importantes estão o de 1928, quando o químico alemão Adolf Otto Reinhold Windaus recebeu o prêmio Nobel de Química pela descoberta da constituição dos esteróis, inclusive o colesterol, e suas relações com as vitaminas. Lavoslav Ružička, cientista e químico croata, em 1939 recebeu o prêmio Nobel de Química, por descobrir que a androsterona e a testosterona podem ser produzidos a partir de um esteroide neutro, como o colesterol. Já em 1964, dois foram os ganhadores do prêmio Nobel de Fisiologia, pela descoberta sobre o metabolismo do colesterol e dos ácidos graxos, o químico Konrad Emil Bloch e o bioquímico Feodor Felix Conrad Lynen. E em 1985, os norte-americanos Michael Stuart Brown e Joseph Leonard Goldstein, receberam o Nobel de Fisiologia por suas descobertas relativas à regulação do metabolismo do colesterol.

O colesterol é um álcool policíclico de cadeia longa, considerado um esteroide, encontrado em membranas celulares e transportado no plasma sanguíneo dos animais. É o principal esteroide sintetizado no tecido animal.

A descoberta do colesterol remonta a 1784, quando foi isolado a partir de cálculos biliares. A sua designação vem do grego *chole* (biliar), *stereo* (sólido). Situa-se no grupo dos esteróis, lipídeos estruturais presentes na membrana celular da maioria dos eucariotos e que são caracterizados pela presença de um núcleo esteroide na sua constituição. É o principal esteroide presente nos tecidos animais, existindo moléculas semelhantes como o estigmasterol nas plantas e o ergosterol nos fungos e leveduras.

A quantidade de colesterol nos mamíferos se dá sob controle homeostático, sendo que a taxa de biossíntese hepática (somente) é inversamente proporcional ao colesterol e aos ésteres de colesterol provenientes da absorção intestinal.

O colesterol é excretado através dos ácidos biliares na forma de sais para o intestino. Colesterol livre também pode ser liberado com a bile e a maior parte deste colesterol é

* Seminário apresentado pela aluna JULIANA PEREIRA MATHEUS na disciplina BIOQUÍMICA DO TECIDO ANIMAL, no Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, no primeiro semestre de 2013. Professor responsável pela disciplina: Félix H. D. González.

reabsorvido no intestino, voltando à circulação, retornando ao fígado. Os ésteres de colesterol são mais hidrofóbicos do que o colesterol livre e são transportados no sangue através das lipoproteínas, principalmente pela LDL e em menor proporção pela HDL e a VLDL.

Estrutura do colesterol

O colesterol é composto por 27 átomos de carbono, todos provenientes da acetil-coenzima A. É uma molécula anfipática que possui uma cabeça polar, constituída pelo grupo hidroxila em C-3, e um corpo não-polar, constituído pelos quatro anéis do núcleo esteroide e pela cadeia alifática lateral ligada em C-17. Caracteriza-se por ser uma molécula hidrofóbica, bastante solúvel em solventes não-polares.

O colesterol existente nos tecidos e no plasma sanguíneo pode apresentar-se sob a sua forma livre (Figura 1), ou sob a forma de ésteres de colesterol, uma forma ainda mais hidrofóbica, que resulta da sua combinação com um ácido graxo de cadeia longa.

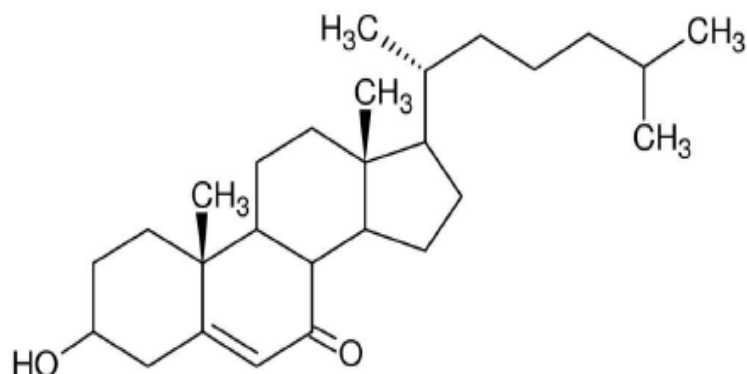


Figura 1. Colesterol em sua forma livre.

A maioria do colesterol endógeno é sintetizado no fígado e exportado como éster de colesterol; que é formado através da enzima lecitina-colesterol-aciltransferase (LCAT), a partir da transferência de um ácido graxo da lecitina para o colesterol, ou sob ação da acil-CoA colesterol aciltransferase (ACAT), que é uma enzima intracelular. A hidrolase dos ésteres de colesterol, por uma enzima intracelular, realiza o processo inverso, convertendo ésteres de colesterol em colesterol livre. Ambas as formas são transportadas no plasma ligadas às lipoproteínas.

Função do colesterol

O colesterol, no organismo, se manifesta desde as fases iniciais do desenvolvimento fetal até ao fim da vida do indivíduo, sendo as mais importantes as que se relacionam com as membranas celulares, a síntese de hormônios esteroides e a síntese de sais biliares e de vitamina D.

As membranas celulares delimitam as células e moderam as trocas existentes entre os meios intra e extracelulares através de permeabilidade seletiva, permitindo a passagem de íons e outros compostos. São constituídas basicamente por lipídeos e proteínas e partes muito pequenas de hidratos de carbono. Os diferentes lipídeos que as constituem, fosfolipídeos (glicerofosfolipídeos e esfingolipídeos), glicolipídeos e colesterol, têm uma propriedade em comum: são todos anfipáticos, ou seja, possuem uma cabeça polar (hidrofílica) e uma cauda apolar (hidrofóbica). Quanto às proteínas, assumem essencialmente as funções de transporte de variadas moléculas e de receptores, atuando também como sinalizadores e como enzimas em algumas vias metabólicas.

Componente essencial das membranas celulares, o colesterol é necessário para sua construção e manutenção, além de regular sua fluidez em diversas faixas de temperatura. O grupo hidroxil, presente no colesterol, interage com as cabeças fosfato da membrana celular, enquanto a maior parte dos esteroides e da cadeia de hidrocarbonetos estão mergulhados no interior da membrana.

Como precursor dos ácidos biliares, o colesterol também ajuda na fabricação de sais da bile, armazenada na vesícula biliar. Esses sais auxiliam na digestão da gordura proveniente da dieta.

O colesterol é ainda o precursor dos hormônios esteroides, responsável por formar vários hormônios que incluem o cortisol e a aldosterona nas glândulas adrenais, e os hormônios sexuais como a progesterona, os diversos estrógenos, testosterona e derivados.

Serve também como fontes de vitamina D₃, que envolvida no metabolismo do cálcio e é importante para o metabolismo das vitaminas lipossolúveis, incluindo as vitaminas A, D, E e K.

Origem do colesterol

O colesterol presente no organismo dos mamíferos é proveniente da dieta e da síntese endógena. Na fase de desenvolvimento intrauterino, além do colesterol por si sintetizado, o feto tem também à disposição uma fonte de colesterol materno.

Apesar de o organismo ter a capacidade de sintetizar toda a quantidade necessária para as diversas funções, assume-se que um pouco mais de 50% do colesterol presente no organismo é proveniente de síntese endógena, sendo o restante proveniente da dieta.

Colesterol proveniente da dieta

O colesterol encontra-se em todos os alimentos de origem animal, em quantidades variáveis. A maioria do colesterol nos alimentos está presente na sua forma não esterificada, sendo a proporção de ésteres de colesterol inferior a 15%.

A sua absorção é feita na mucosa intestinal, em conjunto com os demais lipídeos, exigindo a sua emulsificação e incorporação em micelas, processo desempenhado pelos ácidos biliares. Como apenas o colesterol na sua forma não-esterificada tem a capacidade de incorporar as micelas formadas pela ação dos sais biliares, a hidrolase dos ésteres de colesterol dos enterócitos converte os ésteres de colesterol presentes no lúmen intestinal em colesterol na sua forma livre, de modo a que o fenômeno se processe.

Após a digestão enzimática pela lipase pancreática, as micelas formadas por colesterol na sua forma livre e os demais lipídeos, são absorvidas pelos enterócitos e estes produtos são incorporados nos quilomícrons, para serem utilizados pelo organismo.

Síntese endógena ou síntese de novo

A síntese de colesterol ocorre no citosol e no retículo endoplasmático de todas as células nucleadas do organismo a partir da acetil-CoA. Em teoria, todas as células dos mamíferos, excetuando eritrócitos maduros, têm a capacidade de sintetizar colesterol. Contudo, a síntese endógena ocorre primariamente, em mamíferos, em nível de fígado e intestino (cerca de 10% do total do colesterol sintetizado no organismo), sendo que os tecidos extra-hepáticos contribuem com uma fração menor.

A via da biossíntese do colesterol se processa em quatro fases (Figura 2). Na primeira, acontece a conversão do acetilcoenzima A (acetil-coA) em mevalonato, um composto com seis carbonos (C-6), em três passos: duas moléculas de acetil-coA condensam, por ação da enzima tiolase (primeiro passo), formando acetoacetil-coA, o qual condensa com uma terceira molécula de acetil-CoA (segundo passo) para formar o β -hidroxi- β -metilglutaril-CoA (HMG-CoA), reação catalisada pela HMG-CoA sintetase. O HMG-CoA é depois reduzido a mevalonato pela HMG-CoA redutase (terceiro passo).

Na segunda fase, ocorre a conversão do mevalonato em unidades isoprenoides ativadas através da adição de três grupos fosfato ao mevalonato, provenientes de três moléculas de ATP, em três passos sucessivos.

Na terceira fase, forma-se o esqualeno (C-30), através da condensação de seis unidades isoprenoides (C-5).

Na quarta e última fase, ocorre a ciclização do esqualeno para formar os quatro anéis do núcleo esteroide do colesterol, ao nível do retículo endoplasmático.

Nos animais, esta ciclização origina o lanosterol, que após é convertido em colesterol, em cerca de 20 reações sucessivas, que ocorrem no retículo endoplasmático.

Regulação da síntese

A regulação da síntese é feita nos seus passos iniciais, por vários mecanismos operados sobre a HMG-CoA redutase, que controlam a sua quantidade e atividade.

A atividade da enzima é regulada por um mecanismo de inibição retroativa pelo mevalonato (produto imediato), e pelo colesterol (produto final), e também pela sua fosforilação, feita pela HMG-CoA redutase cinase. Este último processo é desencadeado pela ação do glucagon e glicocorticoides. Já a insulina e o hormônio da tireoide promovem o processo inverso, estimulando a atividade da enzima.

A taxa de síntese hepática esta relacionada com o nível ingerido na dieta: a biossíntese endógena diminui quando aumenta o colesterol exógeno. Em outros tecidos, a síntese não é inibida pelo colesterol exógeno. Em certas espécies, como a humana, na qual a síntese do colesterol hepático não é a maior fonte da molécula no organismo, este tipo de controle não tem muito efeito sobre a síntese de colesterol total. O ponto de controle da síntese do colesterol é a enzima HMG-CoA redutase que catalisa a redução de HMG-CoA em mevalonato. A enzima é inibida pelo mevalonato e por alguns derivados do colesterol, sendo também regulada endocrinamente. O glucagon estimula a enzima, enquanto a insulina promove a síntese de colesterol.

Algumas drogas são inibidores da HMG-CoA redutase e inibem a síntese de colesterol. O colesterol existente na célula inibe sua própria síntese. A maior parte do colesterol no sangue, fígado e córtex adrenal encontra-se esterificada, ao passo que no músculo esta livre. O significado biológico de tais apresentações nos vários tecidos não esta clara. É possível que esteja relacionada com a estrutura da membrana do tecido em particular.

O colesterol em excesso se esterifica e, armazenado, causa diminuição do receptor LDL para evitar a entrada na célula de mais colesterol proveniente do sangue.

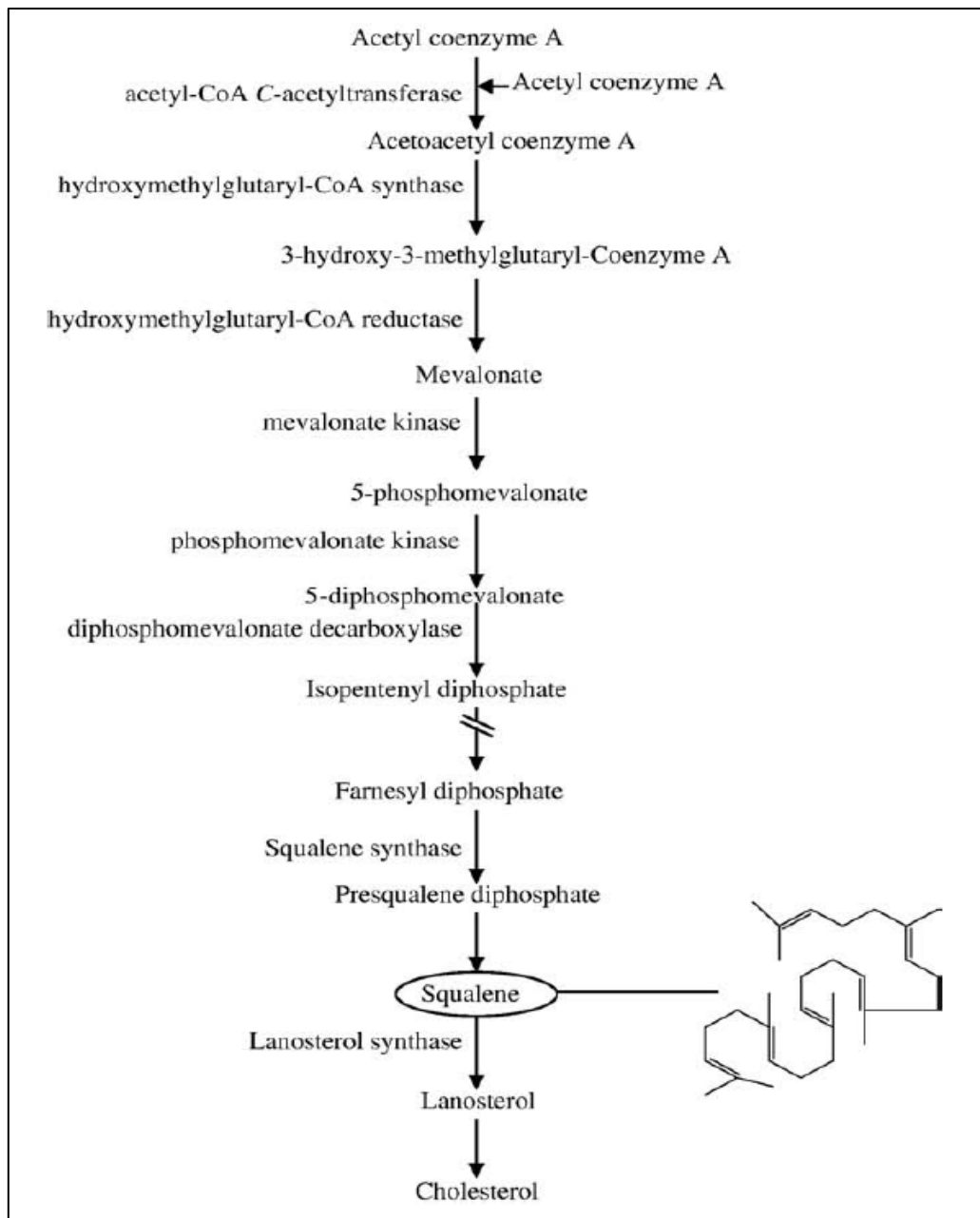


Figura 2. Esquema da síntese do colesterol

Referências bibliográficas

BERG, J. M., TYMOCZKO, J. L. & STRYER, L. **Bioquímica** (5ª Ed.). Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; p. 333-360, p. 739-767, 2004.

NELSON, D. L. & COX, M. M., **Lehninger Principles of Biochemistry**, (5th Ed.). New York: W. H. Freeman and Company; p. 343-389, p.831-850, 2008.

VOET, D. & VOET, J. G. **Biochemistry**. (4th Ed.). USA: John Wiley & Sons, Inc, p. 336-459, p. 975-993, 2011.

BOTHAM, K. M. & MAYES, P. A. Cholesterol synthesis, transport & excretion. In: Murray, R. K., Granner, D. K. & Rodwell, V. W., **Harper's illustrated biochemistry**. USA: The McGraw-Hill Companies, Inc; p. 230-240, 2006.

MEDEIROS, R.M.P., Caracterização preliminar dos níveis de colesterol plasmático em canídeos em função do sexo, raça, idade e condição corporal. Dissertação de mestrado. Universidade Técnica de Lisboa, 2011.