

RESUMEN**INTRODUCCIÓN****BIOSÍNTESIS**

Etapas

*Formación de mevalonato**Conversión de mevalonato en dos isoprenos activados**Formación de escualeno**Formación de lanosterol**Formación de colesterol a partir del lanosterol*

Regulación

DESTINOS

Lipoproteínas como acarreadoras de colesterol

Endocitosis mediada por receptor

REFERENCIAS

RESUMEN

El colesterol se forma a partir de acetil-CoA mediante una compleja serie de reacciones que involucran diversos intermediarios, como β -hidroxi- β -metilglutaril-CoA (HMG-CoA), mevalonato y dos isoprenos activados (pirofosfato de dimetilalilo y pirofosfato de isopentenilo). Entre esta serie de reacciones se encuentra la condensación de unidades de isopreno para producir escualeno no cíclico, el cual se cicla para formar un anillo esteroide y su cadena lateral, que después de varias reacciones, se convertirá en colesterol. La síntesis de colesterol es inhibida por concentraciones intracelulares elevadas de la misma molécula. El colesterol y sus ésteres se transportan en la sangre como lipoproteínas plasmáticas. Las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) acarrean colesterol y sus ésteres, y triacilglicérolos desde el hígado a otros tejidos, donde los triacilglicérolos son degradados por la lipoproteinlipasa; ésta convierte a las VLDL en lipoproteína de baja densidad (LDL). Las LDL, que son abundantes en colesterol y sus ésteres, son capturadas por la endocitosis mediada por receptor, en la que la apoproteína B-100 de la LDL es reconocida por receptores específicos, ubicados en la membrana plasmática. Las lipoproteínas de alta densidad (HDL) sirven para remover el colesterol de la sangre, el cual es transportado hacia el hígado. Las características dietéticas, o defectos genéticos en el metabolismo del colesterol, pueden ocasionar aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares. El colesterol es precursor de las hormonas esteroides (glucocorticoides, mineralocorticoides y hormonas sexuales) y de los ácidos biliares (glucocólico y taurocólico); forma parte de las membranas celulares, y es esencial para la actividad biológica.

INTRODUCCIÓN

El colesterol es, sin duda, el lípido más divulgado, debido a la estrecha correlación entre sus valores en sangre y la incidencia de padecimientos cardiovasculares en el ser humano.

Sin embargo, se ha considerado menos la función fundamental del colesterol en la estructura de las membranas y como precursor de hormonas esteroides y ácidos biliares. El colesterol es una molécula esencial en muchos animales, sin excluir al ser humano. No requiere ser incluido en la dieta, puesto que se sintetiza en el hígado de los mamíferos a partir de precursores simples. La estructura de este compuesto de 27 carbonos sugiere complejidad en su biosíntesis (fig. 23-1), aunque todos sus átomos de carbono son proporcionados por un simple precursor de dos átomos de carbono, el acetato (acetil-CoA). Su biosíntesis es instructiva en varios aspectos, ya que el estudio de esta vía metabólica ha permitido entender cómo se lleva a cabo el transporte del colesterol y el de otros lípidos entre los diferentes órganos, cómo es el proceso de entrada del colesterol a las células (endocitosis mediada por receptor), cómo influye el proveniente de la dieta en la síntesis de colesterol intracelular y cómo la falla en su regulación afecta la salud.

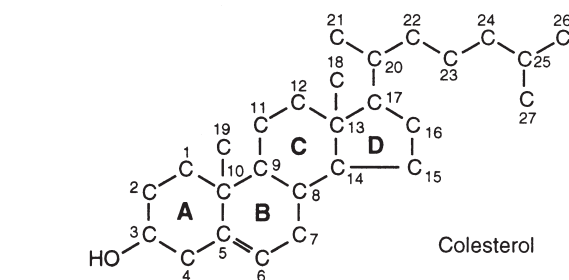
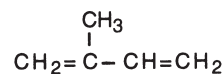


Fig. 23-1 Los átomos de carbono marcados con ^{14}C están en negritas. Los anillos individuales se designan de izquierda a derecha como A, B, C y D. Note la manera de numerar los diferentes átomos de carbono en el núcleo esteroide.

Por otra parte, las unidades de isopreno son intermediarias clave en la vía de acetato a colesterol, y también los precursores de muchos otros lípidos naturales. El mecanismo de la polimerización de las unidades de isopreno es muy parecido en todas estas vías (véase fig. 23-2).

Este capítulo inicia con el estudio de las diferentes etapas de la síntesis de colesterol a partir de acetato. Se comienza por considerar cómo se lleva a cabo el transporte del colesterol en la sangre, su captación en las células y, por último, se analiza la regulación de su síntesis en individuos normales y en aquéllos con defectos en su captación o en su transporte.

El colesterol, al igual que los ácidos grasos, tiene como precursor a la acetil-CoA, pero el plan de ensam-



Isopreno

Fig. 23-2 Estructura del isopreno.

blado es diferente en ambos casos. En experimentos pioneros para dilucidar la biosíntesis de colesterol, se utilizaron animales alimentados con acetato marcado con ^{14}C en el metilo o en el carboxilo del acetato. El patrón del marcado obtenido en los dos grupos de animales proporcionó las bases para trabajar sobre las diferentes etapas de la biosíntesis (fig. 23-1).

BIOSÍNTESIS

Etapas

La biosíntesis de colesterol ocurre en cuatro etapas:

1. Tres unidades de acetato se condensan para formar un intermediario de seis átomos de carbono, el mevalonato.
2. El mevalonato se convierte en unidades activadas de isopreno.
3. Se polimerizan seis unidades de isopreno (cinco átomos de carbono) para formar una estructura lineal de 30 átomos de carbono, que se denomina escualeno.
4. El escualeno se cicla para la formación de cuatro anillos unidos (A, B, C y D), que forman el núcleo de los esteroides, y después de una serie de cambios (oxidaciones, remoción o migración de grupos metilo) se obtiene el producto final, o sea el colesterol.

Formación de mevalonato

La primera etapa de la biosíntesis de colesterol, desde el punto de vista didáctico, se considera hasta la formación de mevalonato (fig. 23-3). Dos moléculas de acetil-CoA se condensan para formar acetoacetil-CoA, que a su vez se condensa con una tercera acetil-CoA, para constituir una molécula de seis átomos de carbono, el β -hidroxi- β -metilglutaril-CoA* (HMG-CoA). Las primeras dos reacciones son catalizadas por la tiolasa y la HMG-CoA sintasa, respectivamente, son reversibles y no comprometen a la célula al sintetizar colesterol u otra unidad isoprenoide.

La tercera reacción es la etapa decisiva en el destino metabólico de la HMG-CoA. En ésta participa la HMG-CoA reductasa, que cataliza dos reducciones dependientes de NADPH sucesivas del grupo tioéster de la HMG-CoA, produciéndose 3*R*-mevalonato.

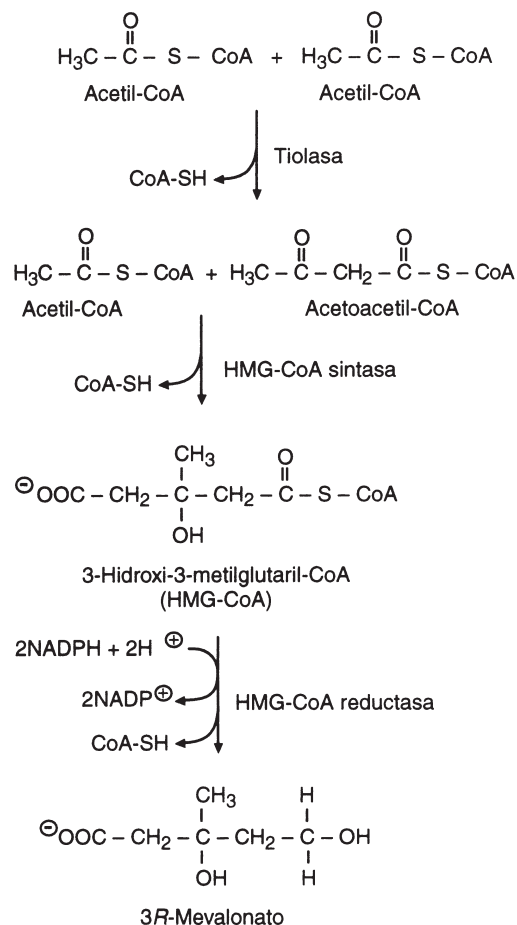


Fig. 23-3 Formación de mevalonato a partir de la unión de tres moléculas de acetil-CoA.

Esta reacción transcurre a través de la formación de un intermediario hemiacetal ligado a la enzima, que después se reduce a 3*R*-mevalonato (fig. 23-4). La enzima HMG-CoA reductasa es una glucoproteína de 887 aminoácidos (peso molecular de 97 000) que atraviesa el retículo endoplásmico. Su sitio activo se encuentra expuesto hacia el citosol, donde la reserva citosólica de HMG-CoA actúa como fuente de sustrato para estas reacciones de reducción.

La HMG-CoA reductasa cataliza la etapa limitante de la biosíntesis de colesterol, por esto su actividad se encuentra muy controlada. Un incremento de la concentración de colesterol origina que la HMG-CoA reductasa cinasa cinasa active a la HMG-CoA reductasa cinasa para catalizar la transferencia de un grupo fosforilo del ATP a la forma inactiva de la HMG-CoA reductasa cinasa. Cuando ésta se activa, cataliza la fosforilación dependiente de ATP de la forma activa de la

* Se utiliza de manera alternativa el numerar al carbono β como carbono 3; por ello también se denomina 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA.

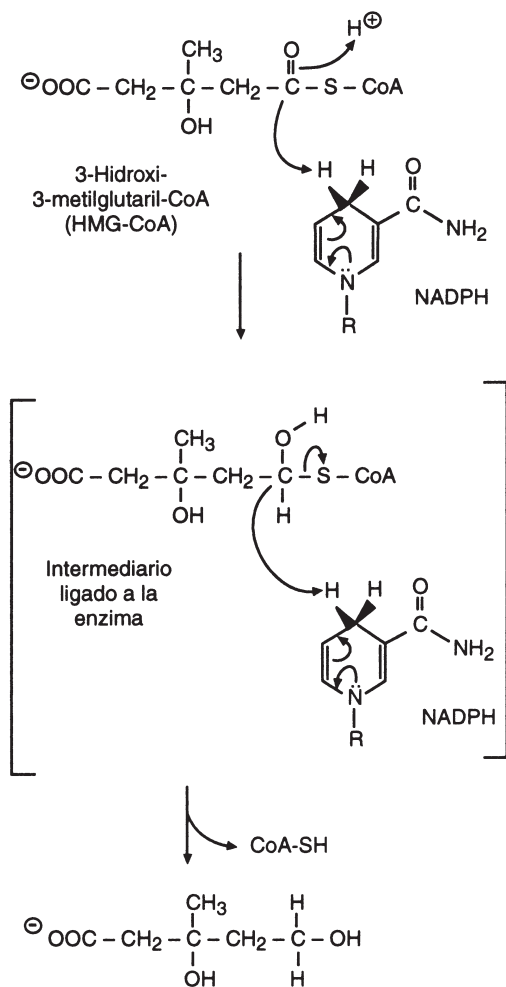


Fig. 23-4 Reducción de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA para formar mevalonato.

HMG-CoA reductasa y, como consecuencia, se inactiva la acción de la reductasa, paralizando la biosíntesis de colesterol. Las dos reacciones de fosforilación pueden revertirse mediante las correspondientes fosfatasa (fig. 23-5).

Conversión de mevalonato en dos isoprenos activados

Las primeras etapas de la conversión del mevalonato en escualeno implican primero la transformación en los derivados del isopreno, pirofosfato de isopentenilo y pirofosfato de dimetilalilo (fig. 23-6). La mevalonatinocinasa cataliza la transferencia de un grupo fosforilo del ATP al grupo 5-oxhidrilo del mevalonato, produciendo 5-fosfomevalonato. La fosfomevalonato-

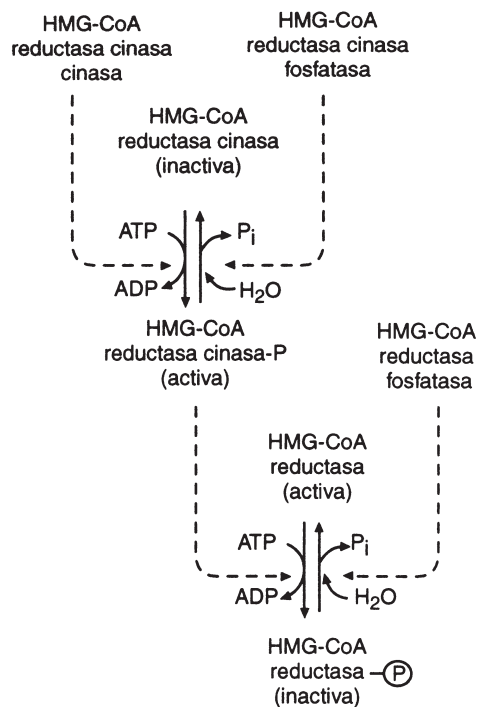


Fig. 23-5 Mecanismo de regulación de la HMG-CoA reductasa.

cinasa cataliza una segunda reacción de fosforilación dependiente de ATP, al utilizar como sustrato al 5-fosfomevalonato, formando el 5-pirofosfomevalonato. La siguiente reacción genera el pirofosfato de isopentilo, la cual es catalizada por la pirofosfomevalonatinocinasa o carboxilasa, enzima poco caracterizada, ya que presenta las dos actividades. En esta reacción se requiere que primero el sustrato se fosfore en el oxhidrilo 3 y después se descarboxile. Con esta descarboxilación se establece un adecuado corrimiento de electrones, lo cual permite la eliminación del ortofosfato y la formación de un doble enlace (fig. 23-7). A continuación, la pirofosfato isomerasa del isopentenilo convierte en pirofosfato de isopentenilo al pirofosfato de dimetilalilo por medio de una reacción concertada de protonación-desprotonación (fig. 23-8).

Formación de escualeno

Esta molécula se forma a partir del pirofosfato de dimetilalilo y del pirofosfato de isopentenilo mediante una serie de reacciones de transferencia de grupos prenilo. En la primera de estas reacciones, dos moléculas se condensan para formar una estructura de 10 átomos de carbono, el pirofosfato de geranilo (fig. 23-9). La

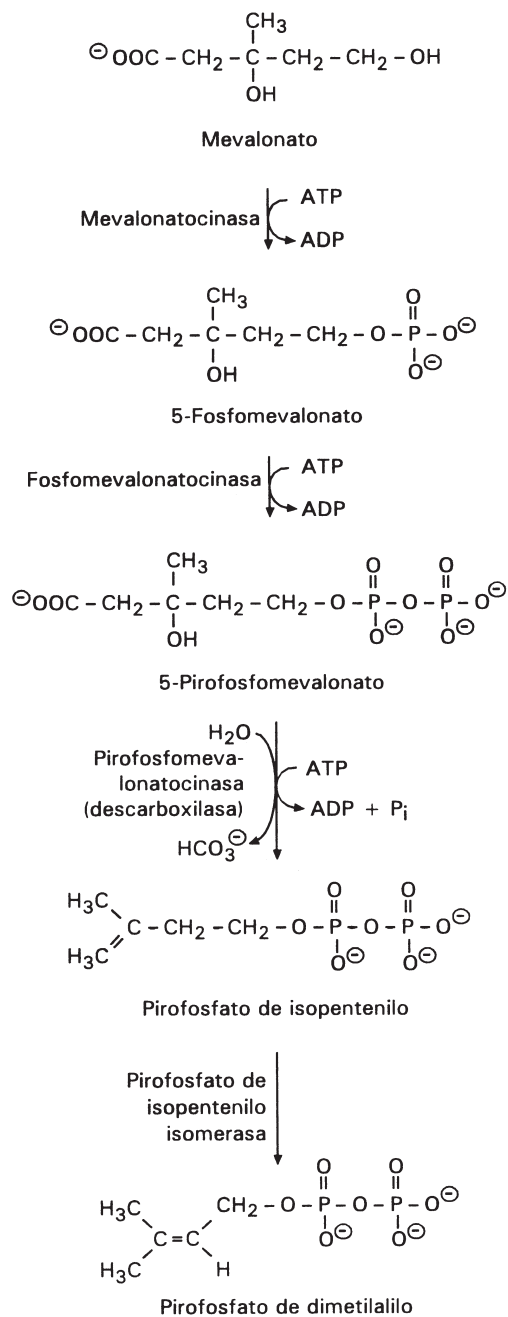


Fig. 23-6 Formación de pirofosfato de isopentenilo y pirofosfato de dimetilalilo a partir de mevalonato.

enzima que cataliza esta reacción es la preniltransferasa (pirofosfato de farnesilo sintasa). El pirofosfato de dimetilalilo y el pirofosfato de isopentenilo se unen mediante un nuevo enlace, entre el C-1 de la primera molécula y el C-4 de la segunda. En una segunda reacción de transferencia de prenilo, también catalizada

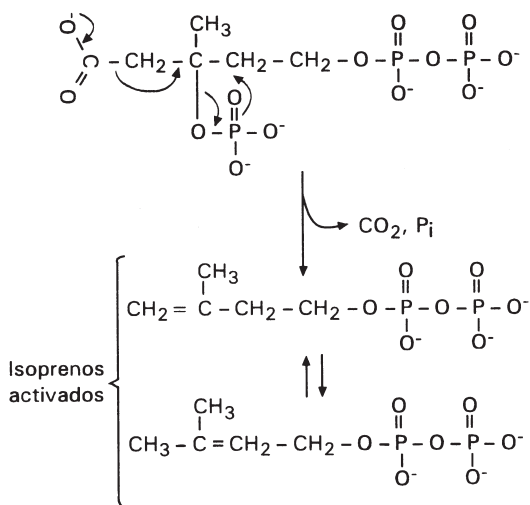


Fig. 23-7 Mecanismo de reacción de la descarboxilación de la 5-pirofosfomevalonato mediante la pirofosfomevalonatocinasa o descarboxilasa.

por la preniltransferasa, se transfiere un grupo prenilo del pirofosfato de isopentenilo al pirofosfato de geraniolo para formar pirofosfato de farnesilo (fig. 23-10). El nombre común de estos compuestos deriva de la fuente donde se aislaron por primera vez. El geraniol es un compuesto del aceite de rosa y tiene el aroma del geranio. El farnesol es una esencia que se encuentra en las flores del árbol *Farnese acasia*. Muchas esencias vegetales se sintetizan a partir de unidades de isopreno.

El escualeno se genera por la condensación colocal de dos moléculas de pirofosfato de farnesilo, reacción catalizada por la escualeno sintasa (fig. 23-10). Como producto intermediario de esta reacción se produce el pirofosfato de preescualeno. La actividad deshidrogenasa dependiente de NADPH, que forma parte de la escualeno sintasa, reduce el anillo de ciclopropano del pirofosfato de preescualeno, y reorganiza su esqueleto carbonado para producir escualeno. La escualeno sintasa no se ha aislado aún y se desconoce su mecanismo de reacción.

Formación de lanosterol

La siguiente etapa de la biosíntesis del colesterol es una secuencia de dos pasos desde el escualeno al lanosterol (fig. 23-11):

1. *Primer paso.* La escualeno epoxidasa, enzima ubicada en el retículo endoplásmico, cataliza la formación del 2,3-epoxiescualeno a partir del escualeno.

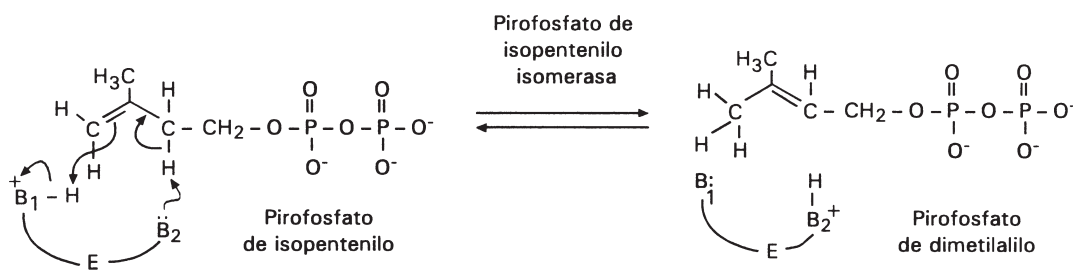


Fig. 23-8 Reacción de protonación-desprotonación que da lugar a la formación de pirofosfato de dimetilalilo.

Esta enzima requiere oxígeno (O_2), dinucleótido de nicotinamida y adenina reducido (NADPH), dinucleótido de flavina (FAD) y una proteína citosólica llamada activador proteínico soluble (PM 47 000).

La escualeno epoxidasa es una oxidasa de función mixta (monooxigenasa) que cataliza una reacción similar a la que se lleva a cabo durante la desaturación de ácidos grasos (cap. 20) y durante la síntesis de leucotrienos, plasmalógenos y hormonas esteroides (cap. 34).

Monooxigenasas. Las más numerosas y complejas reacciones de monooxigenación son aquellas que utilizan un tipo de hemoproteína denominada *citocromo P-450*. Este citocromo se halla generalmente en el retículo endoplásmico liso y, sólo en algunas ocasiones, en la mitocondria. Al igual que la citocromo oxidasa mitocondrial, el citocromo P-450 puede reaccionar con el oxígeno y con el monóxido de carbono, pero el segundo difiere del primero en que su complejo con el monóxido de carbono en su forma reducida absorbe intensamente la luz a 450 nm. De esta propiedad deriva su nombre.

El citocromo P-450 cataliza reacciones de hidroxilación en las que el sustrato orgánico RH se hidroxila (R-OH) a expensas de un átomo de oxígeno del O_2 ; el otro átomo de oxígeno es reducido a H_2O por equivalentes reductores, proporcionados por NADH o por NADPH, que por lo general es transportado a P-450 por una ferrosulfoproteína. En la figura 23-12 se presenta de manera simplificada la secuencia de transporte que permite la acción del citocromo P-450, aunque existen etapas intermedias aún no bien conocidas.

El sistema del citocromo P-450 en la actualidad es constituido por una familia de proteínas muy similares; cada una de éstas tiene un diferente sustrato. En la corteza suprarrenal, un citocromo P-450 especial participa en la hidroxilación de es-

teroides para formar hormonas corticosteroides. El citocromo P-450 es también importante en la hidroxilación de diferentes fármacos, como los barbitúricos y otros xenobióticos (sustancias extrañas al organismo), en particular si son hidrófobas y relativamente insolubles. El oncógeno ambiental benzopireno (presente en el humo del cigarrillo) es hidroxilado por el citocromo P-450 en el proceso de desintoxicación. La hidroxilación de muchos compuestos hace que sean más solubles en agua y, así, puedan eliminarse en la orina. Por desgracia, en ocasiones, la hidroxilación de algunos compuestos, los convierte en sustancias tóxicas.

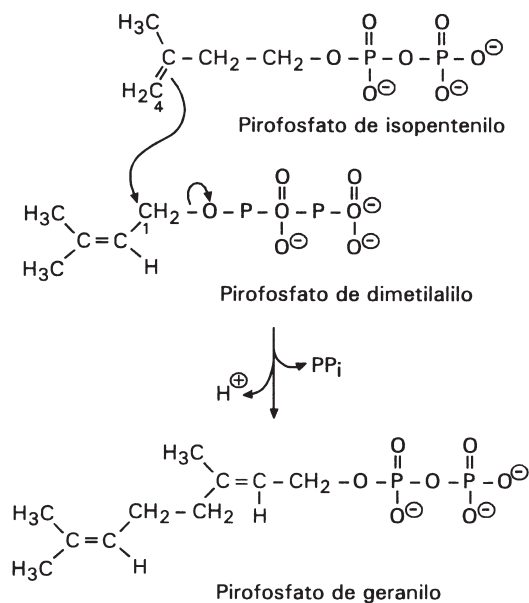


Fig. 23-9 Mecanismo de reacción de la formación de pirofosfato de geranilo a partir del pirofosfato de isopentenilo y pirofosfato de dimetilalilo.

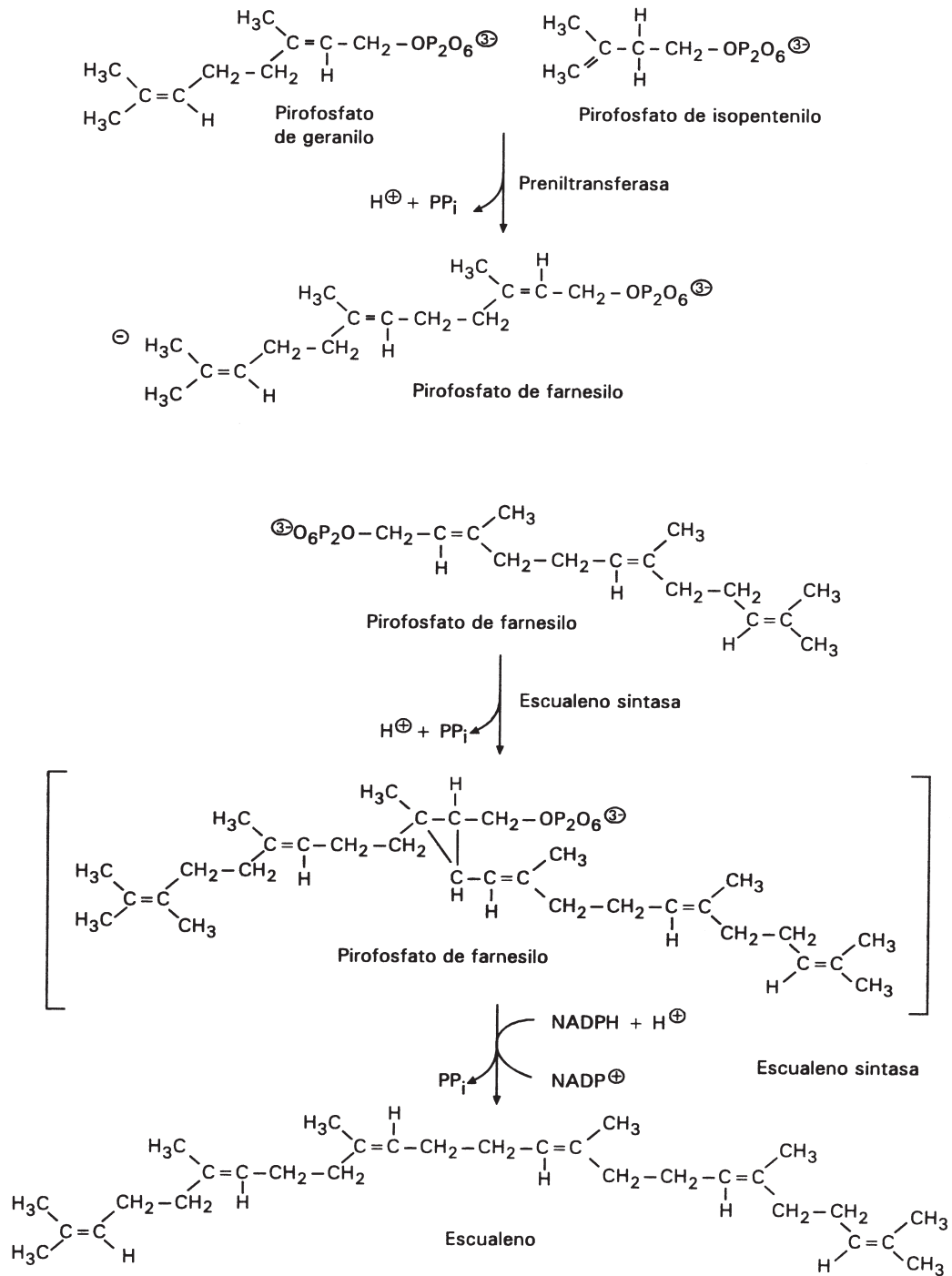


Fig. 23-10 Formación de escualeno a partir de pirofosfato de geranilo y pirofosfato de isopentenilo.

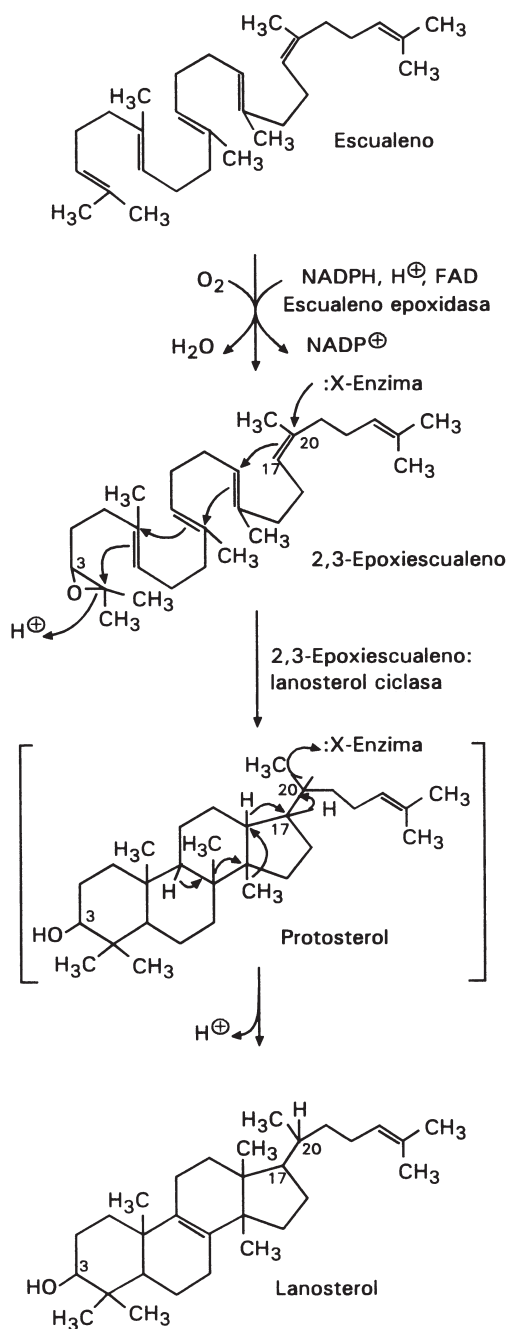


Fig. 23-11 Formación de lanosterol a partir del escualeno.

2. *Segundo paso.* La siguiente reacción es catalizada por la 2,3-epoxiesqualeno, lanosterol ciclasa (PM de 96 000), que induce un desplazamiento de electrones π para formar el lanosterol. Durante el proceso de ciclación se forma un carbocatión, intermediario de la reacción, que se denomina protosterol. Esta reacción puede parecer casi imposible a primera vista, pero, en realidad, se trata

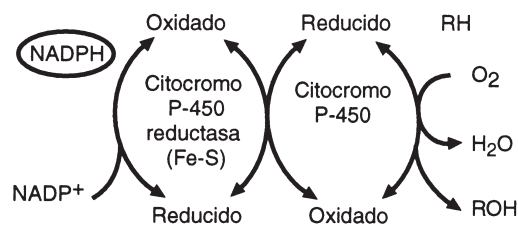


Fig. 23-12 Secuencia simplificada de transporte que permite la acción del citocromo P-450.

de una variante de una reacción de sustitución nucleofílica 1 (S_N1). Un nucleófilo del sitio activo de la enzima ataca el doble enlace en el C-20 del 2,3-epoxiesqualeno, y como consecuencia de unos desplazamientos electrónicos concertados, se rompe el anillo epóxido y se protona el oxígeno epóxico. Aparece el grupo oxhidrilo del C-3 del protosterol. La conversión de esta molécula en lanosterol se origina por una serie de desplazamientos de protones y de grupos metilo. El par electrónico que desplaza al grupo nucleófilo de la enzima proviene del enlace C-H del C-17. Dicha sustitución nucleofílica causa la rotura del doble enlace en esta posición y, por consiguiente, la reorganización de la molécula de protosterol. Todo este conjunto de reacciones puede equipararse a una serie de desplazamientos nucleofílicos. La conversión del escualeno en lanosterol es probablemente la más complicada de todos los procesos enzimáticos.

Formación de colesterol a partir de lanosterol

El lanosterol se convierte en colesterol mediante una ruta metabólica complicada de alrededor de 20 reacciones catalizadas enzimáticamente (fig. 23-13). En el paso de la formación de lanosterol a zimosterol se pierden tres grupos metilo (2 en el C-3 y uno en el C-14) por un proceso que requiere dos hidroxilaciones en cada metilo, para generar un carboxilo que se libera como CO₂; las hidroxilaciones son catalizadas por monooxigenasas de función mixta denominadas desmetilasas. El *desmosterol* se forma por la reorganización del doble enlace en el C8 del zimosterol, que por una isomerización pasa a ser el doble enlace en el C-5 del desmosterol. Por último, el desmosterol se convierte en colesterol al reducirse el doble enlace en el C-24 por una reductasa dependiente del fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina reducido (NADPH). Los mecanismos de muchas de estas reacciones siguen siendo desconocidos.

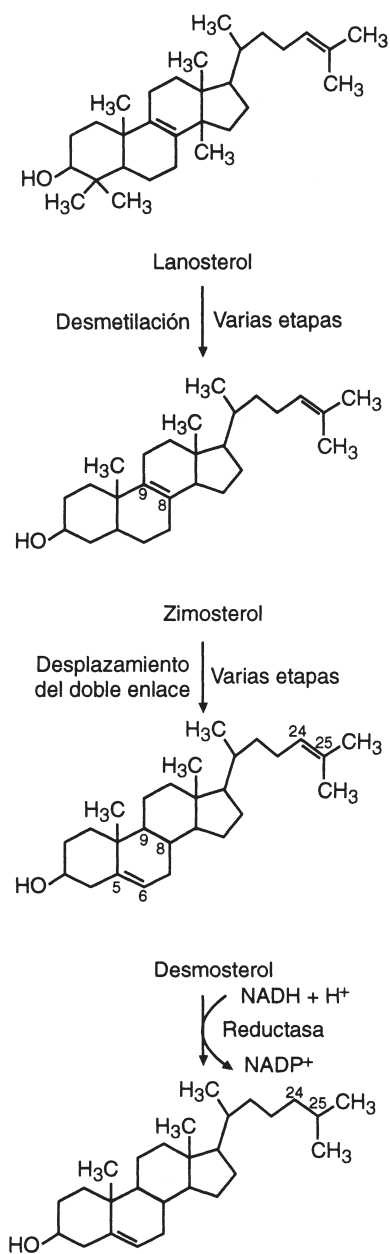


Fig. 23-13 Formación de colesterol a partir de lanosterol.

Regulación

Adicionalmente a lo ya mencionado, es importante destacar que una falla en la regulación de la producción de colesterol puede originar trastornos importantes en el ser humano. Cuando la suma del colesterol sintetizado y el obtenido en la dieta excede la cantidad requerida para la síntesis de membranas, sales biliares y esteroides, se presenta una acumulación patológica de colesterol en los vasos sanguíneos (placas de ateroma), lo cual puede obstruir en los seres humanos la circulación

sanguínea (aterosclerosis). La falla cardíaca (infarto de miocardio) por oclusión de las arterias coronarias constituye una de las más importantes causas de muerte en los países industrializados. La aterosclerosis se ha relacionado con altas concentraciones de colesterol circulante y, en particular, con valores altos de LDL unida al colesterol. Existe una correlación negativa entre las cifras de HDL y la obstrucción arterial.

En el ser humano se presenta una enfermedad genética conocida como *hipercolesterolemia familiar*, en la que las concentraciones de colesterol se encuentran en extremo elevadas y los individuos desarrollan muy tempranamente (adolescencia) aterosclerosis. El receptor de LDL es defectuoso en estas personas; por ello no ocurre la endocitosis mediada por receptor. Como consecuencia, el colesterol obtenido en la dieta no es depurado en la sangre y su acumulación causa la formación de placas de ateroma. La síntesis de colesterol endógeno continúa, a pesar de la presencia excesiva de colesterol en sangre, dado que el colesterol no puede entrar en la célula y regular su síntesis.

DESTINOS

El principal órgano sintetizador de colesterol en los vertebrados es el hígado. Una pequeña fracción de este colesterol se incorpora a la membrana de los hepatocitos y la mayor parte se exporta como colesterol biliar, ácidos biliares y ésteres de colesterol. Los *ácidos biliares y sus sales*, relativamente, se derivan del colesterol hidrofílico que se sintetiza en el hígado y ayudan a la digestión de lípidos. Los ésteres de colesterol se generan en el hígado por medio de la acción de la acil-CoA-colesterol aciltransferasa (ACAT). Esta enzima cataliza la transferencia de un ácido graso de la coenzima A al 3-oxidriilo del colesterol, convirtiéndolo en una forma más hidrofílica. Los ésteres de colesterol se transportan en partículas de lipoproteínas; estas últimas son secretadas por el hepatocito para utilizarse en los tejidos que requieren colesterol, o para ser almacenadas en el hígado.

Todos los tejidos animales en crecimiento necesitan colesterol para la síntesis de membranas, y algunos órganos (p. ej., glándulas suprarrenales y gónadas) lo requieren como precursor para la síntesis de hormonas esteroides. El colesterol es también precursor de la vitamina D.

Lipoproteínas como acarreadoras de colesterol

El colesterol y sus ésteres, así como los triacilgliceroles y los fosfolípidos deben moverse desde su tejido de ori-

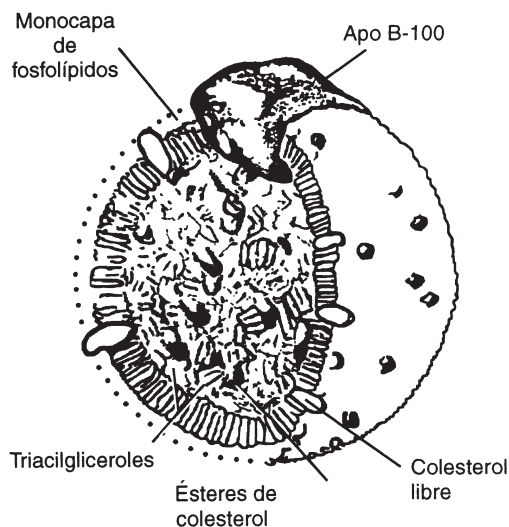


Fig. 23-14 Estructura de una apolipoproteína.

gen (hígado, donde se sintetizan, o intestino, donde se absorben) hacia los tejidos donde se consumirán o almacenarán; sin embargo, como estos lípidos en esencia son insolubles en agua, son transportados en el plasma sanguíneo de un tejido a otro por las lipoproteínas plasmáticas, que son macromoléculas constituidas por proteínas acarreadoras, denominadas *apolipoproteínas*, y por varias combinaciones de fosfolípidos, colesterol, ésteres de colesterol y triacilglicerolos.

Las apolipoproteínas (el prefijo apo designa a la proteína libre de lípidos) se combinan con diversas clases de partículas de lipoproteínas, que son complejos esféricos con los lípidos hidrófobos en su núcleo y las cadenas laterales hidrofílicas de los aminoácidos de la proteína en la superficie (fig. 23-14). Las diferentes combinaciones de lípidos y proteínas producen partículas de diferentes densidades; entre éstas se hallan las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y las lipoproteínas de alta densidad (LDL). Éstas pueden separarse por ultracentrifugación y observarse por microscopio electrónico (cuadro 23-1).

Cada clase de lipoproteína tiene una función específica, determinada por su punto de síntesis, por su composición lipídica y por su contenido de proteínas. Por lo menos nueve apolipoproteínas diferentes se han encontrado en las lipoproteínas del plasma humano, las cuales pueden distinguirse por su tamaño, sus reacciones con anticuerpos específicos y su distribución característica entre las diferentes clases (cuadro 23-2). Estos componentes proteínicos funcionan como señales, dirigiendo a las lipoproteínas a tejidos específicos, o activando enzimas que actúan sobre las lipoproteínas.

En el capítulo 17 se mencionan los *quilomicrones* en relación con la movilización de los triacilglicerolos provenientes de la dieta y del intestino hacia otros tejidos. Tienen un tamaño mayor que las lipoproteínas, son menos densos y contienen alta proporción de triacilglicerolos. Los quilomicrones se sintetizan en el retículo endoplásmico de las células epiteliales del intestino delgado y se mueven a través del sistema linfático, incorporándose al torrente sanguíneo a través de la vena subclavia izquierda. Las apolipoproteínas de los quilomicrones incluyen la apo B-48 (única para esta clase de lipoproteínas), apo E y apo C-II (cuadro 23-2). La apo C-II activa la lipoproteína lipasa en los capilares de los tejidos adiposo, cardiaco, musculoesquelético y mamario lactante, lo cual permite la liberación de ácidos grasos para esos tejidos. Los quilomicrones también acarrearán ácidos grasos obtenidos de la dieta hacia otros tejidos, donde serán consumidos o almacenados como reserva energética. Los remanentes de los quilomicrones, depletados de la mayoría de sus triacilglicerolos, pero que aún contienen colesterol, apo E y apo B-48, se mueven a través de la sangre hacia el hígado, donde los liposomas los capturan y degradan, y sus constituyentes se reciclan.

Cuando la dieta contiene más ácidos grasos de los que se necesitan en forma inmediata como combustible, se convierten en triacilglicerolos en el hígado y se empacan con apolipoproteínas específicas en las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). El exceso de carbohidratos en la dieta también puede transformarse en triacilglicerolos en el hígado y exportarse como lipoproteínas de muy baja densidad. Además de los

CUADRO 23-1. Algunas propiedades de las principales clases de lipoproteínas plasmáticas en el ser humano

Lipoproteínas	Densidad (g/ml)	Composición (peso %)				
		Proteína	Fosfolípidos	Colesterol libre	Ésteres de colesterol	Triacilglicerolos
Quilomicrones	< 1.006	2	9	1	3	85
VLDL	0.95 a 1.006	10	18	7	12	50
LDL	1.006 a 1.063	23	20	8	37	10
HDL	1.063 a 1.210	55	24	2	15	4

CUADRO 23-2. Apolipoproteínas de las lipoproteínas plasmáticas en el ser humano

Apolipoproteína	Peso molecular	Lipoproteína asociada	Función (sí se conoce)
Apo A-I	28 331	HDL	Activa LCAT
Apo A-II	17 380	HDL	
Apo A-IV	44 000	Quilomicrones, HDL	
Apo B-48	240 000	Quilomicrones	
Apo B-100	513 000	VLDL, LDL	Se une al receptor de LDL
Apo C-I	7 000	VLDL, HDL	
Apo C-II	8 837	Quilomicrones VLDL, HDL	Activa a la lipoproteinlipasa
Apo C-III	8 751	Quilomicrones VLDL, HDL	Inhibe a la lipoproteinlipasa
Apo D	32 500	HDL	
Apo E	34 145	Quilomicrones VLDL, HDL	Inicia la depuración de VLDL y los remanentes de quilomicrones

HDL = lipoproteínas de alta densidad; VLDL = lipoproteínas de muy baja densidad.

triacilgliceroles, las VLDL contienen colesterol y ésteres de colesterol, así como apo B-100, apo C-I, apo C-II, apo C-III y apo E (cuadro 23-2). Estas lipoproteínas se transportan en la sangre desde el hígado hacia el músculo y tejido adiposo, donde la activación de la lipoproteinlipasa por la apo C-II libera los ácidos grasos de los triacilgliceroles de las lipoproteínas de muy baja densidad. Los adipocitos capturan estos ácidos grasos y resintetizan triacilgliceroles a partir de ellos, y almacenan los productos en las gotas lipídicas intracelulares, mientras que el miocito utiliza los ácidos grasos en la oxidación como aporte de energía. El remanente de las VLDL es removido de la circulación por los hepatocitos en una captación mediada por un receptor que reconoce la apo B-100. Esta captación mediada por un receptor también se presenta en el caso del colesterol y de sus ésteres.

El cuarto grupo principal de lipoproteínas es integrado por las *lipoproteínas de alta densidad* (HDL). Inician su formación en el hígado y en el intestino delgado como pequeñas partículas abundantes en proteínas que contienen poco colesterol libre, pero no ésteres de colesterol. Las HDL tienen, entre otras apolipoproteínas, apo C-I y apo C-II (cuadro 23-2), así como la enzima lecitina-colesterol aciltransferasa (LCAT), que cataliza la formación de ésteres de colesterol a partir de lecitina (fosfatidil-colina) y colesterol (fig. 23-15). La lecitina-colesterol aciltransferasa ubicada en la superficie de las partículas nacientes de HDL (formación *de novo*) convierte el colesterol y la fosfatidil-colina de los remanentes de quilomicrones y VLDL en ésteres

de colesterol, los cuales empiezan a formar un núcleo, transformando la HDL naciente en forma de plato, en una partícula esférica de lipoproteína de alta densidad. Esta lipoproteína abundante en colesterol regresa al hígado, donde el colesterol se libera y parte de éste se convierte en sales biliares.

Endocitosis mediada por receptor

Cada LDL circulante en el lecho sanguíneo contiene apo B-100, la cual es reconocida por proteínas receptoras de superficie específicas: *receptores de LDL*; éstos se encuentran en las células que requieren colesterol. La unión de la LDL a su receptor inicia la endocitosis; un endosoma es el que introduce a la LDL y su receptor a la célula (fig. 23-16). Este endosoma funciona eventualmente con los lisosomas, que contienen enzimas que hidrolizan el enlace éster de colesterol-acilo, liberando el colesterol y el ácido graso al citosol. La apo B-100 también se degrada en aminoácidos; mientras que el receptor escapa a la degradación y retorna a la superficie celular, donde puede volver a funcionar.

El colesterol liberado en el citosol puede incorporarse a las membranas, o ser reesterificado por la ACAT para almacenarse en el citosol como gotas lipídicas (fig. 23-15). La acumulación de colesterol en exceso en el citosol se previene mediante la reducción de su síntesis, cuando hay suficiente colesterol disponible proveniente de las LDL circulantes.

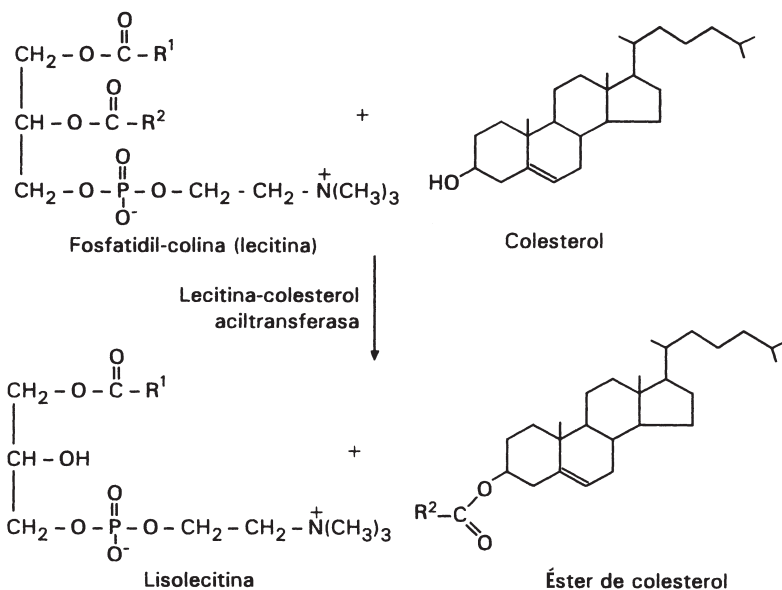


Fig. 23-15 Formación de ésteres de colesterol a partir de fosfatidil-colina y colesterol.

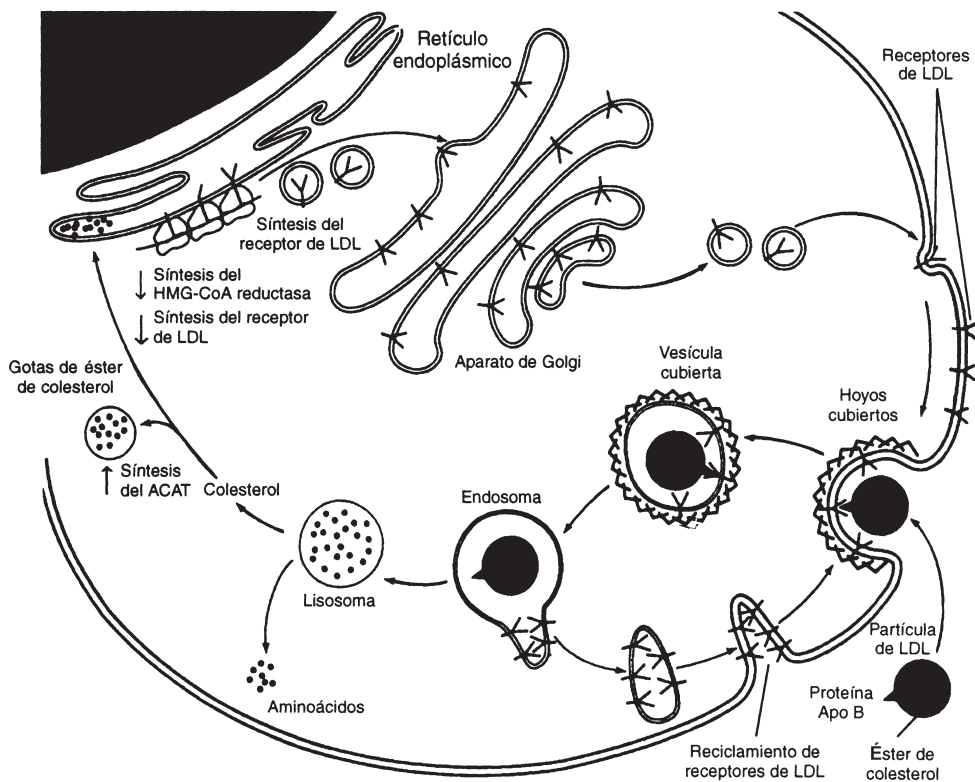


Fig. 23-16 Esquema de la endocitosis.

REFERENCIAS

- Benveniste P. Sterol biosynthesis. *Annu Rev Plant Physiol* 1986;37:275.
- Bloch K. The biological synthesis of cholesterol. *Science* 1965;150:19.
- Brown MS, Goldstein JL. How LDL receptor influence cholesterol and atherosclerosis. *Sci Am* 1984;251:58.
- Goldstein JL, Brown MS. Regulation of the mevalonate pathway. *Nature* 1990;343:425.
- Myant NB. Cholesterol metabolism, LDL, and the LDL receptor. New York: Academic Press, 1990.