

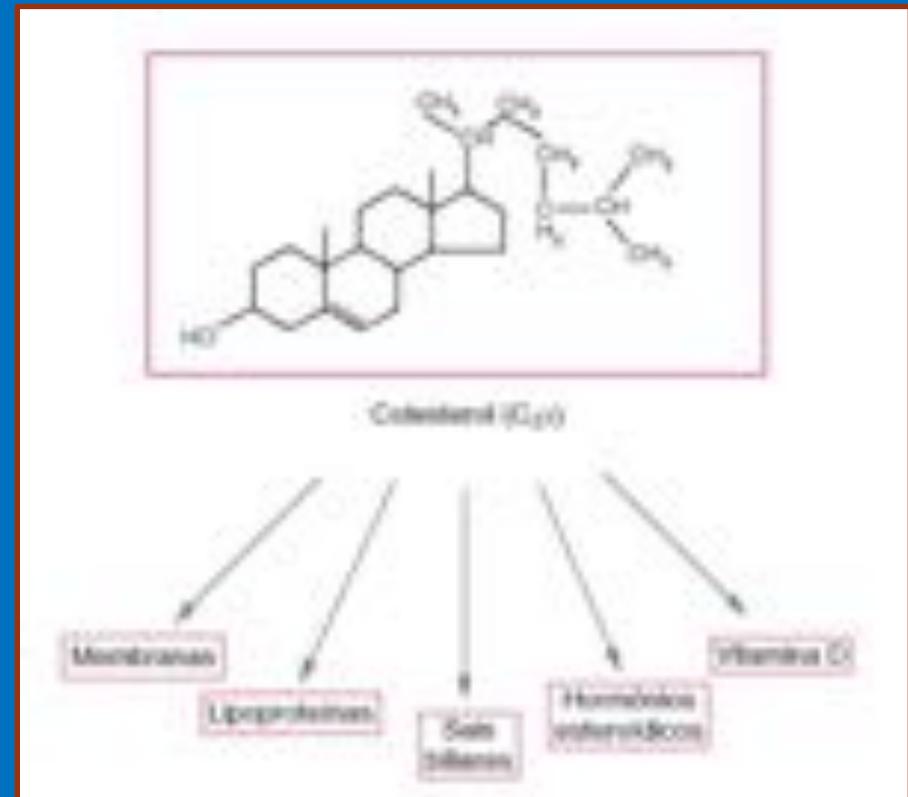
COLESTEROL, PARTÍCULAS CARREGADORAS E SAIS BILIARES

16-OUT-2020

QBQ 314– Nutrição USP

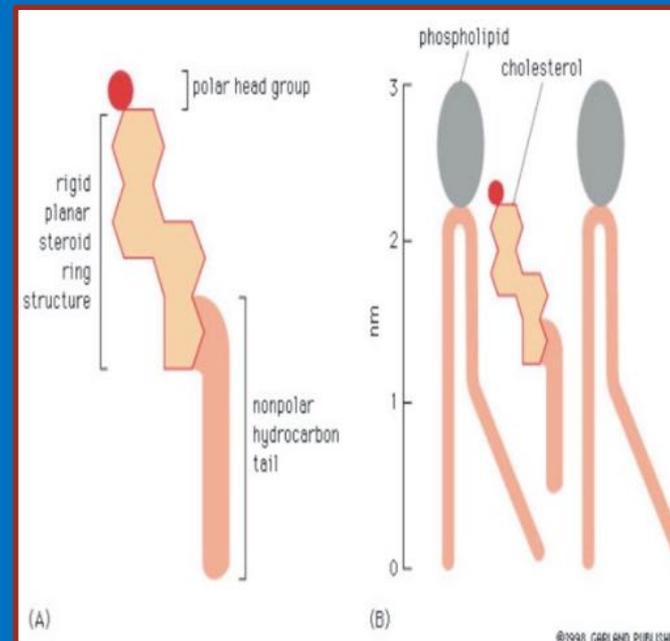
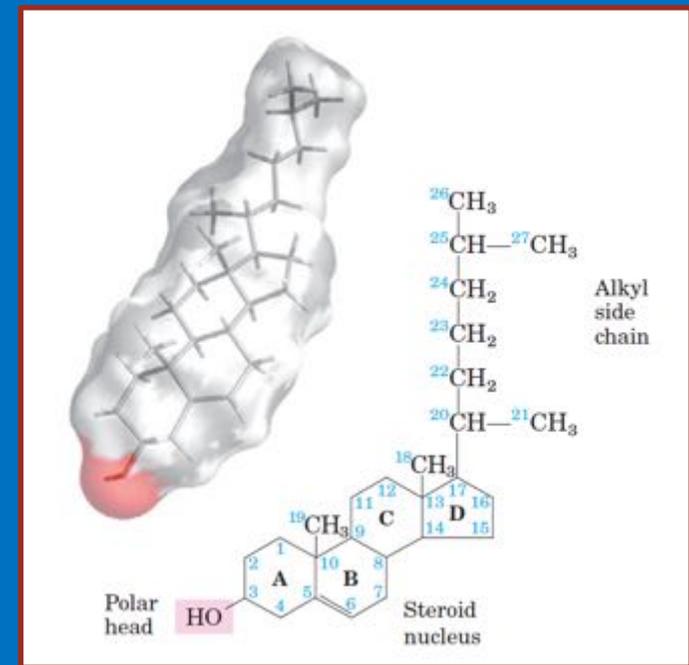
Colesterol

- O colesterol é um componente essencial das membranas celulares.
- É ainda precursor dos ácidos biliares, hormônios esteróides e da vitamina D.
- Quando não é obtido na dieta, pode ser sintetizado pelo organismo. O fígado e o intestino delgado são os principais órgãos produtores de colesterol.
- Assim como na síntese de ácidos graxos, o Acetil-CoA é o precursor de todos os carbonos do colesterol (C₂₇) e o NADPH o agente redutor.



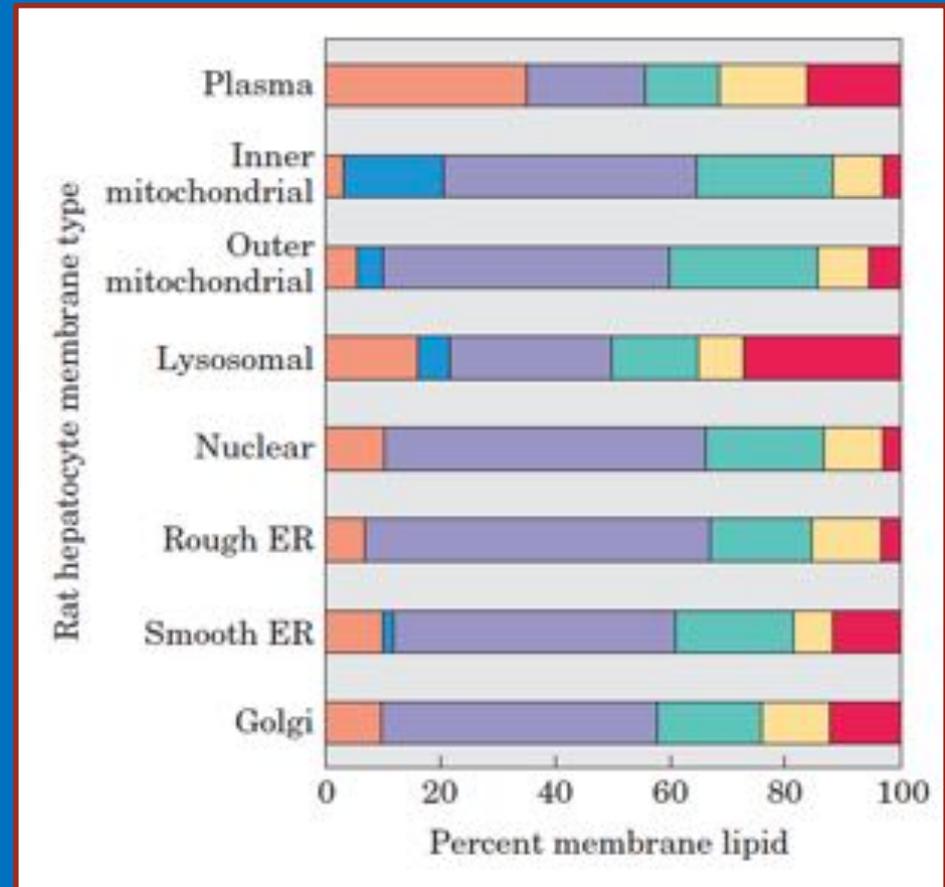
Colesterol estrutura e função

- O colesterol apresenta uma pequena cabeça polar.
- Sua estrutura, permite que ele se intercale entre os lipídios da membrana.
- Ele é essencial para a integridade da membrana plasmática.



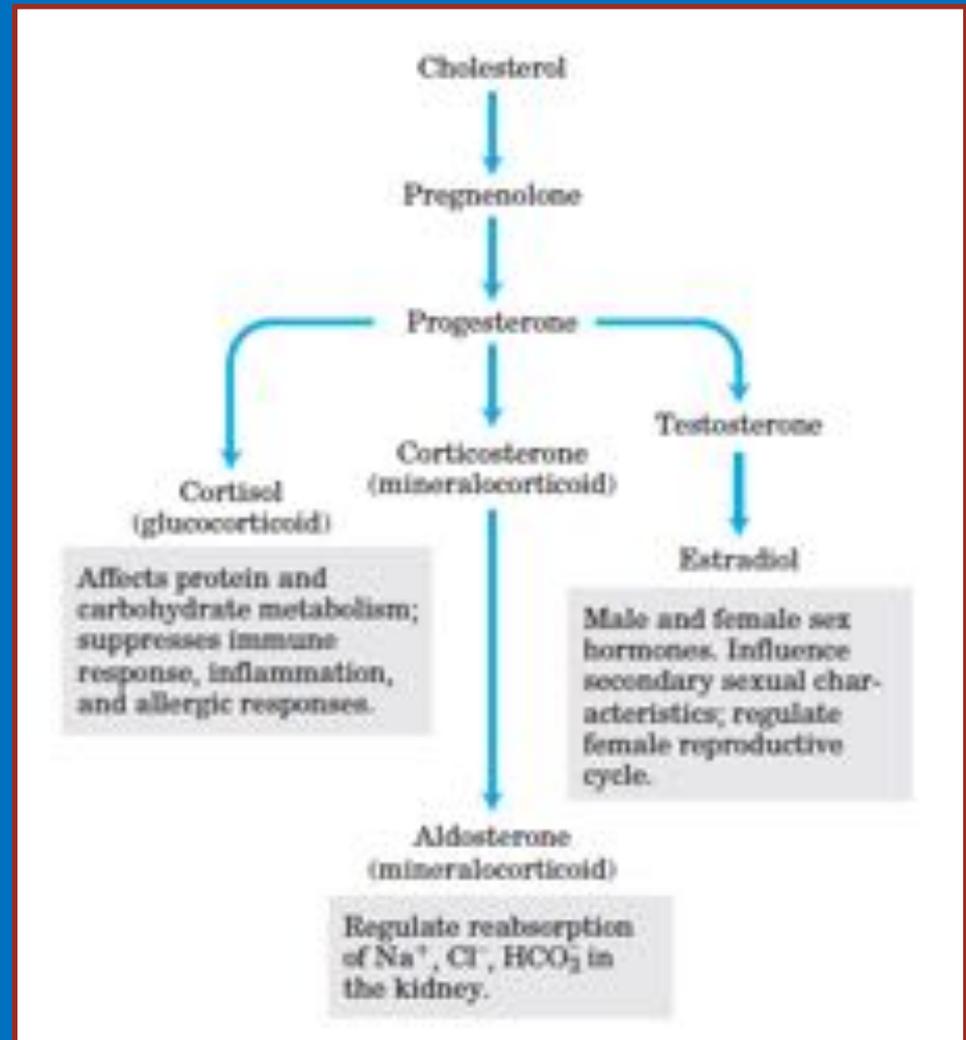
Colesterol é constituinte essencial da membrana

- O colesterol constitui entre ~5 e 35% dos lipídios da membrana.
- A membrana plasmática pode conter mais de 30% de colesterol.

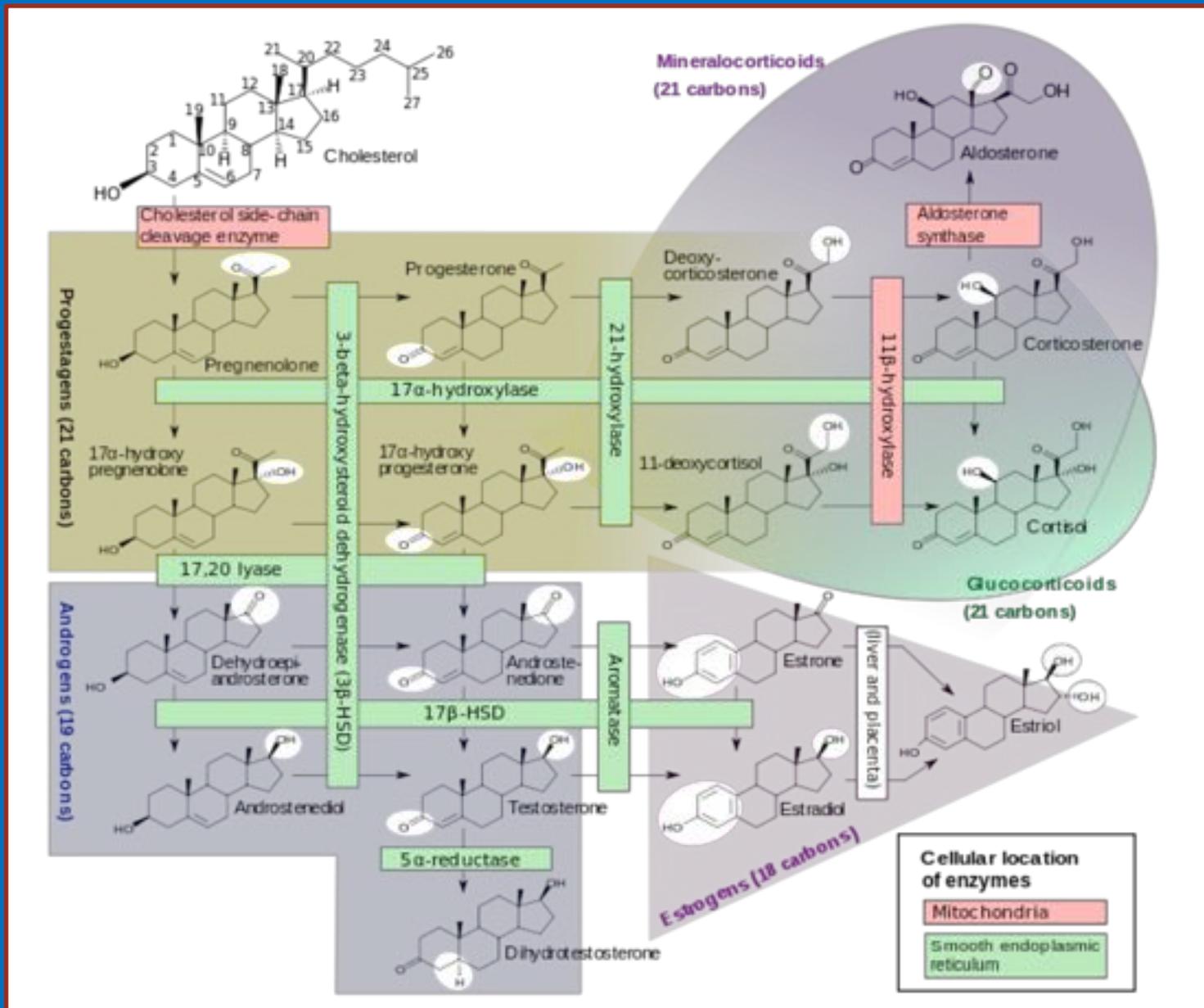


O Colesterol também é o precursor de hormônios esteroides

- Apesar de estruturalmente muito semelhantes, os hormônios derivados do colesterol têm funções bastante distintas.
- Os hormônios corticóides afetam o metabolismo e o sistema imune.
- A testosterona e o estradiol, agem nas características sexuais do organismo.
- Os hormônios mineralocorticóides, regulam a absorção e excreção de sais minerais pelos rins.



O Colesterol também é o precursor de hormônios esteroides

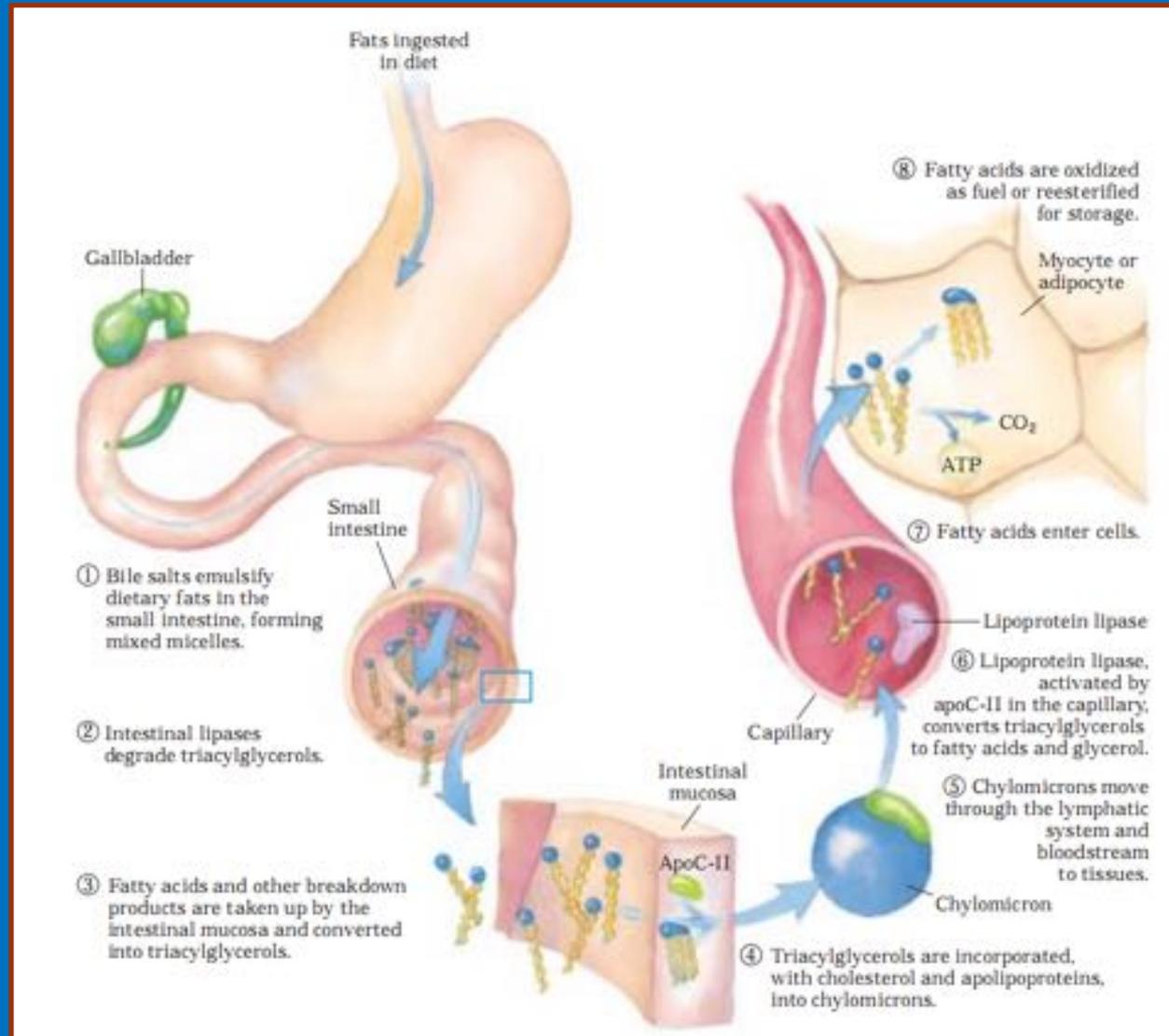


Digestão, mobilização e transporte de gordura no organismo

- As células de um organismo podem obter ácidos graxos como fonte de energia de 3 formas:
 - Dieta;
 - Gordura estocada em tecidos;
 - Ácidos graxos sintetizados pelo organismo.
- Em média, nos Países desenvolvidos, 40% ou mais das necessidades energéticas diárias são obtidas de gorduras (triacilgliceróis) na alimentação. (O recomendado é 30%.)
- Enquanto cérebro e hemácias utilizam quase exclusivamente a glicose como fonte de energia, o fígado e o músculo (esquelético e cardíaco) obtém mais de metade de suas necessidades energéticas a partir de triacilgliceróis.
- Isto porque hemácias não tem mitocôndria e o cérebro não produz as enzimas necessárias para realizar a β -oxidação (ciclo de Lynen).
- Animais que hibernam ou migram (pássaros) utilizam praticamente apenas gorduras como fonte de energia.

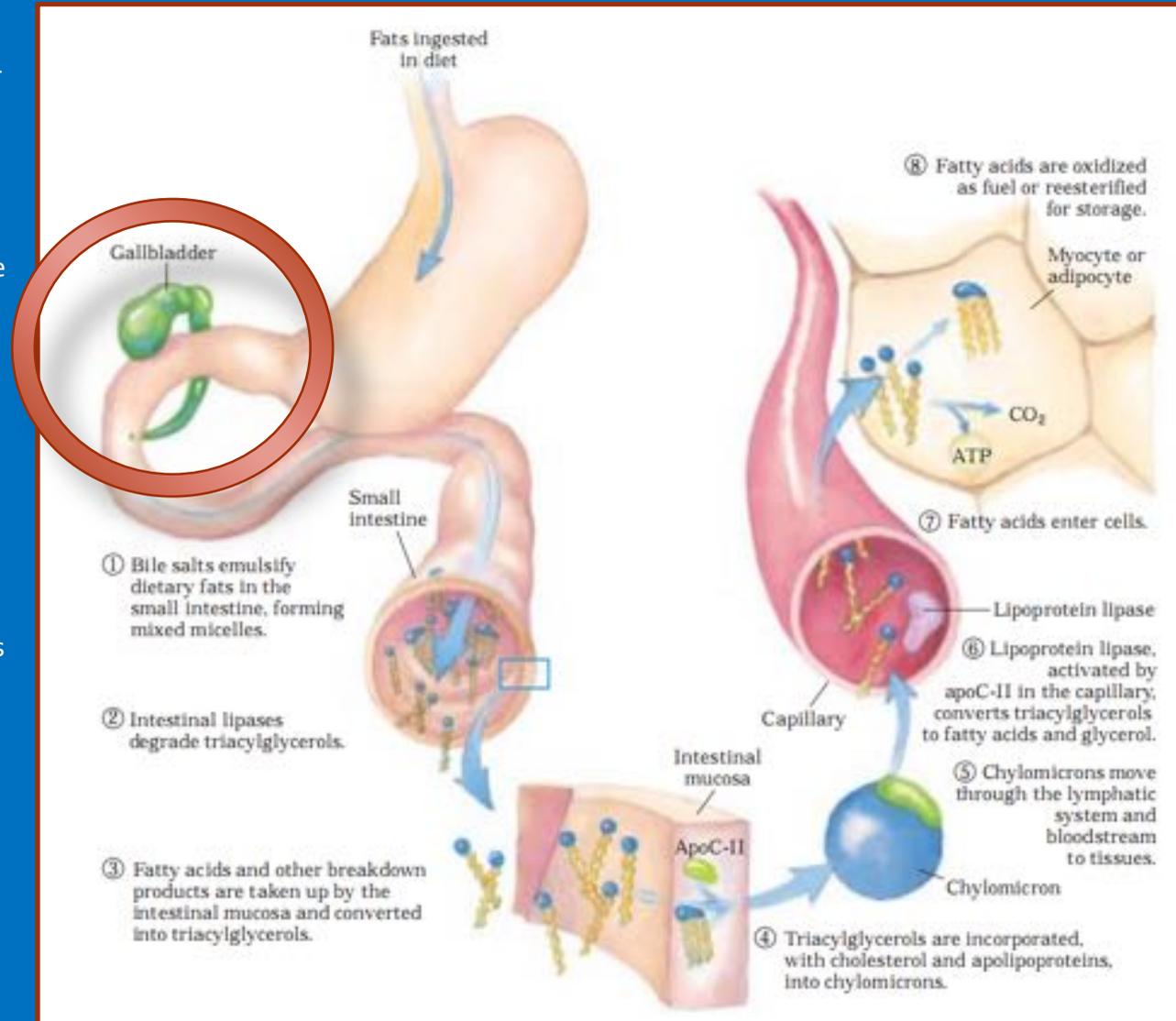
Absorção de ácidos graxos na alimentação

- Para ser absorvida, a gordura contida nos alimentos precisa ser primeiro emulsificada para dispersar os triacilgliceróis.
- As lipases intestinais degradam os triacilgliceróis produzindo di- e mono-acilgliceróis, assim com glicerol e ácidos graxos livres.
- Estes podem então se difundir pela membrana das células epiteliais do intestino.
- Os ácidos graxos são novamente esterificados ao glicerol e transportados com triacilgliceróis na circulação sanguínea pelos quilomicrons.
- Lipases presentes nos vasos sanguíneos do tecido adiposo e muscular permitem a absorção dos ácidos graxos dos quilomicrons.



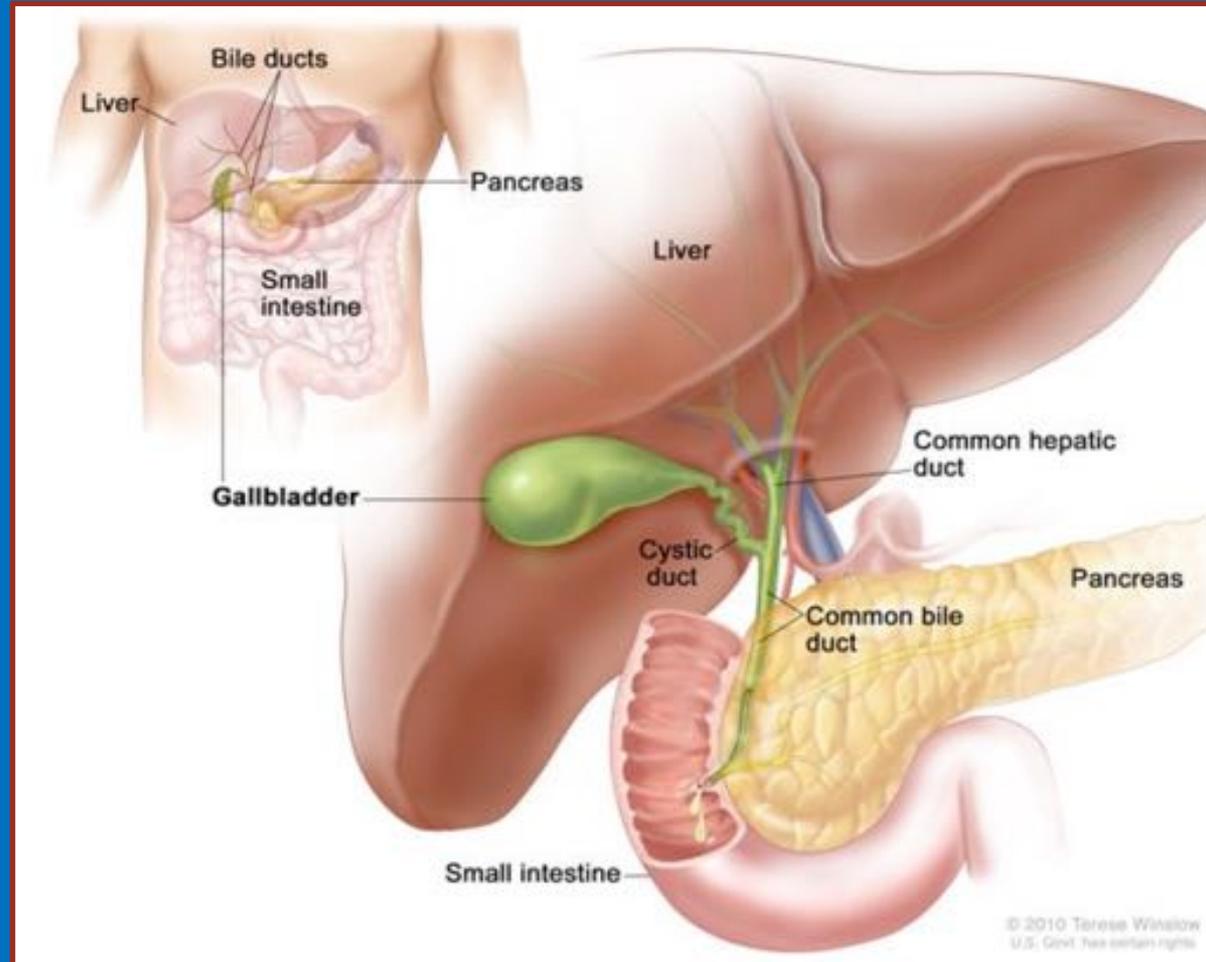
Absorção de ácidos graxos na alimentação

- Para ser absorvida, a gordura contida nos alimentos precisa ser primeiro emulsificada para dispersar os triacilgliceróis.
- As lipases intestinais degradam os triacilgliceróis produzindo di- e mono-acilgliceróis, assim com glicerol e ácidos graxos livres.
- Estes podem então se difundir pela membrana das células epiteliais do intestino.
- Os ácidos graxos são novamente esterificados ao glicerol e transportados com triacilgliceróis na circulação sanguínea pelos quilomicrons.
- Lipases presentes nos vasos sanguíneos do tecido adiposo e muscular permitem a absorção dos ácidos graxos dos quilomicrons.



Os ácidos biliares

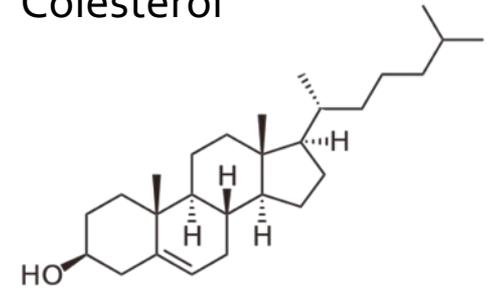
- Os sais biliares são moléculas anfipáticas que agem como detergentes, dissolvendo agregados de gordura em pequenas micelas, que podem ser mais facilmente absorvidas pelas células da parede intestinal.
- Os sais biliares são produzidos no fígado pelos hepatócitos (células do fígado) e liberados nos canalículos biliares.
- A bile sai pelo duto hepático e se acumula na vesícula biliar.
- Quando necessário, a bile é secretada pelo duto biliar no duodeno.



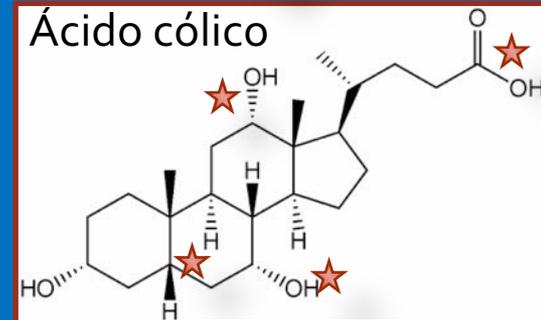
Os ácidos biliares

- As gorduras são insolúveis.
- Para que elas sejam devidamente processadas pelo organismo, elas precisam, primeiro, serem solubilizadas.
- Esta é a função dos sais biliares, eles funcionam como um "detergente" natural.
- Os sais biliares são derivados do colesterol.
- O colesterol é primeiro modificado para ácido cólico, que é mais hidrofílico.
- O ácido cólico sofre outras modificações nas posições R1 e R2, dando origem aos demais componentes da bili (ácido taucólico, glicocólico, deoxicólico, etc).
- Os sais biliares são, também, uma importante forma de eliminação de colesterol pelo organismo.

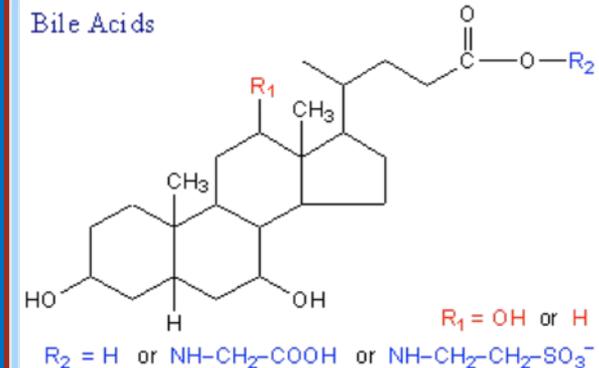
Colesterol



Ácido cólico



Bile Acids

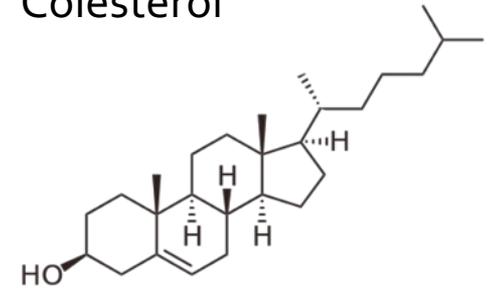


Os ácidos biliares

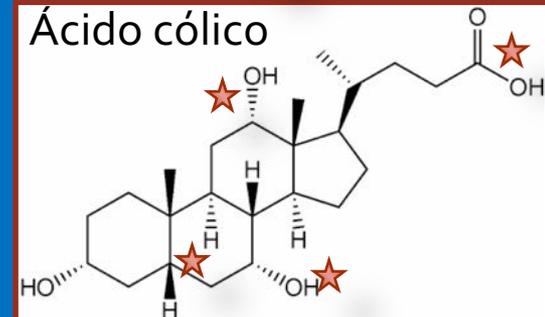
- As gorduras são insolúveis.
- Para que elas sejam devidamente processadas elas precisam, primeiro, serem solubilizadas.
- Esta é a função dos sais biliares, eles fazem a função de "detergente" natural.
- Os sais biliares são derivados do colesterol.
- O colesterol é primeiro modificado para se tornar mais hidrofílico.
- O ácido cólico sofre outras modificações dando origem aos demais componentes: taurocólico, glicocólico, deoxicólico, e outros.
- Os sais biliares são, também, uma importante forma de eliminação de colesterol pelo organismo.



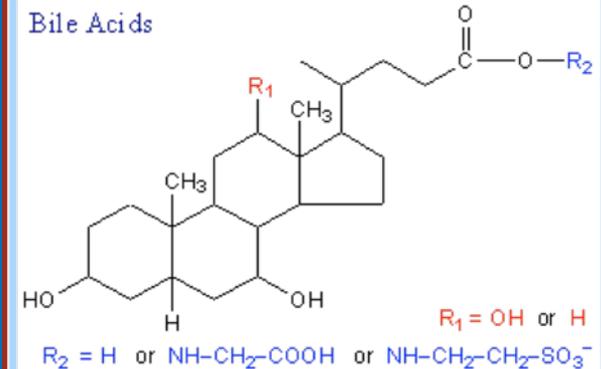
Colesterol



Ácido cólico

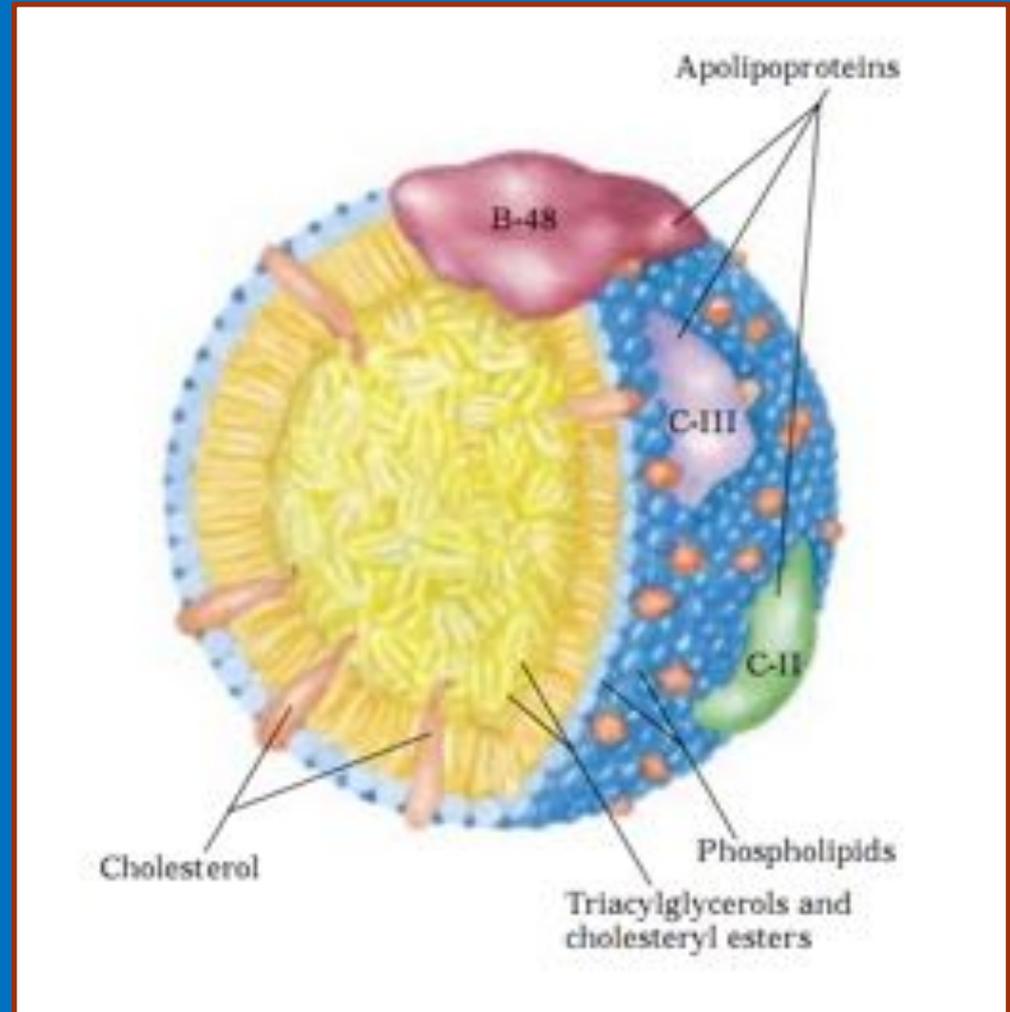


Bile Acids



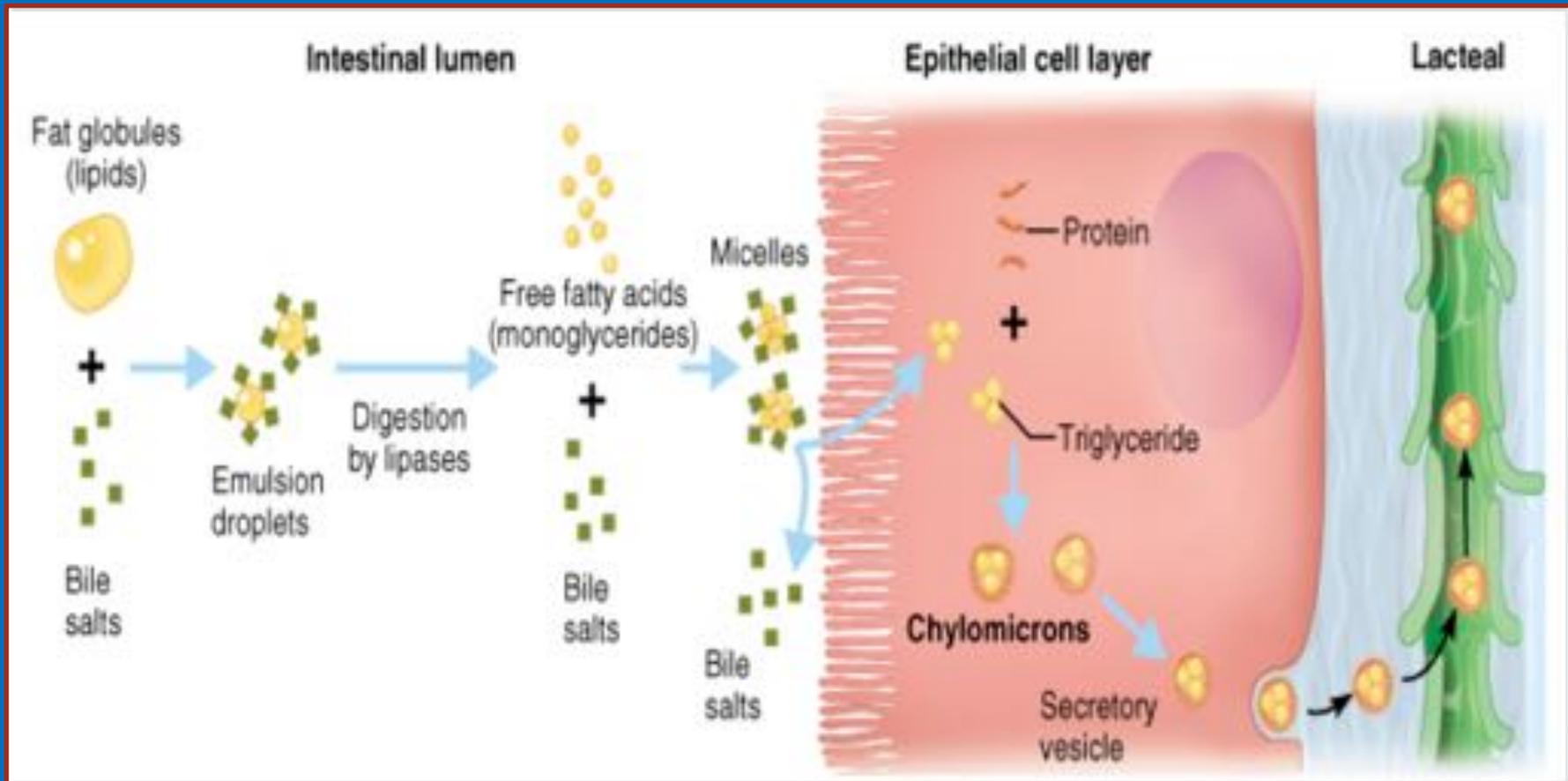
Absorção de ácidos graxos na alimentação

- Os quilomicrons são compostos por triacilglicerol, colesterol, fosfolípidos e apolipoproteínas.
- Receptores específicos na superfície das células se ligam às apolipoproteínas, ativando a lipase de membrana.
- Os triacilgliceróis são então clivados pela lipase na superfície das células para liberar o glicerol e ácidos graxos.
- Estes são absorvidos pelas células musculares e adipócitos e processados para geração de energia ou reserva.
- Os quilomicrons restantes, depletados de seus triacilgliceróis, são absorvidos pelo fígado por endocitose.

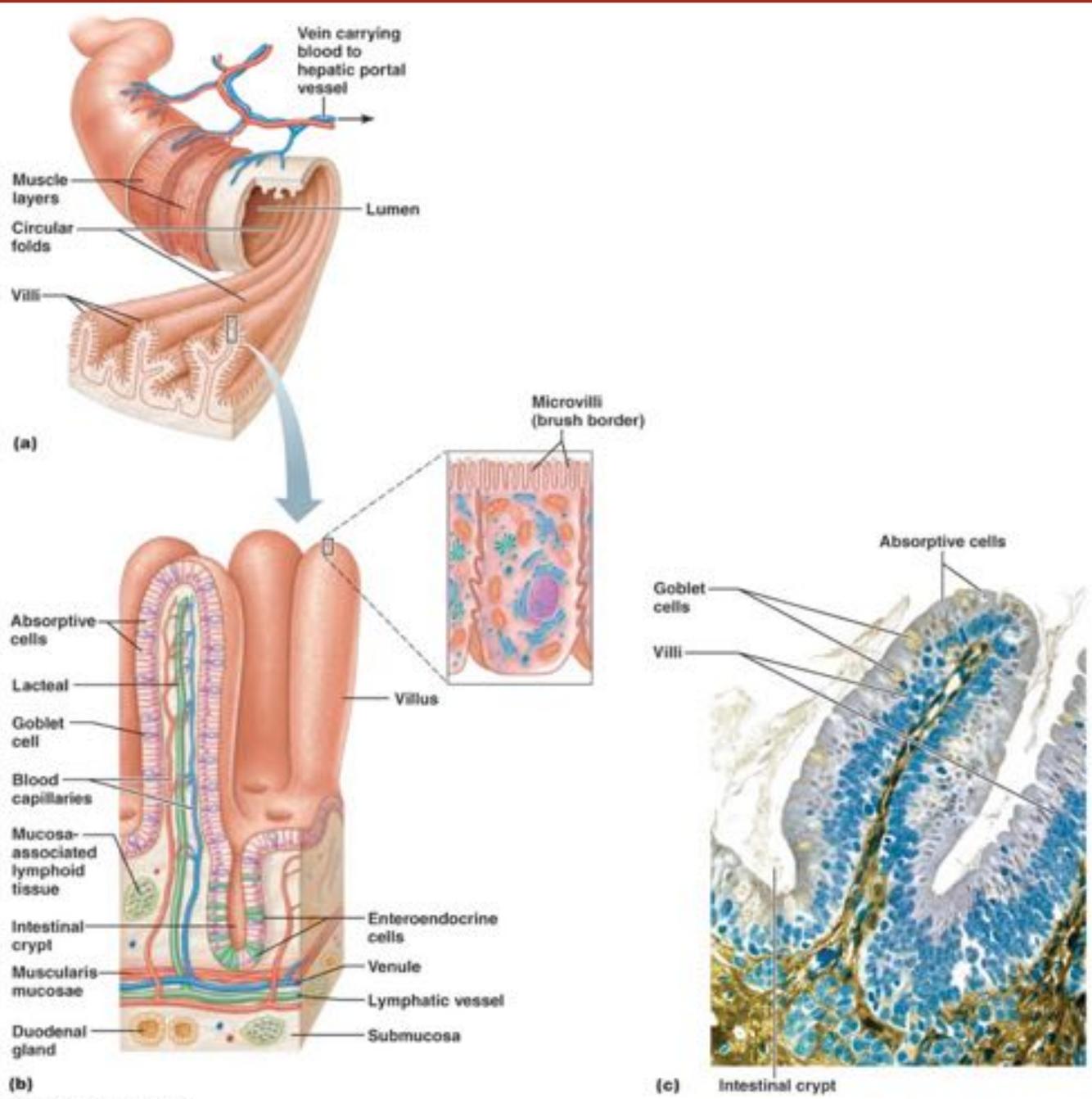


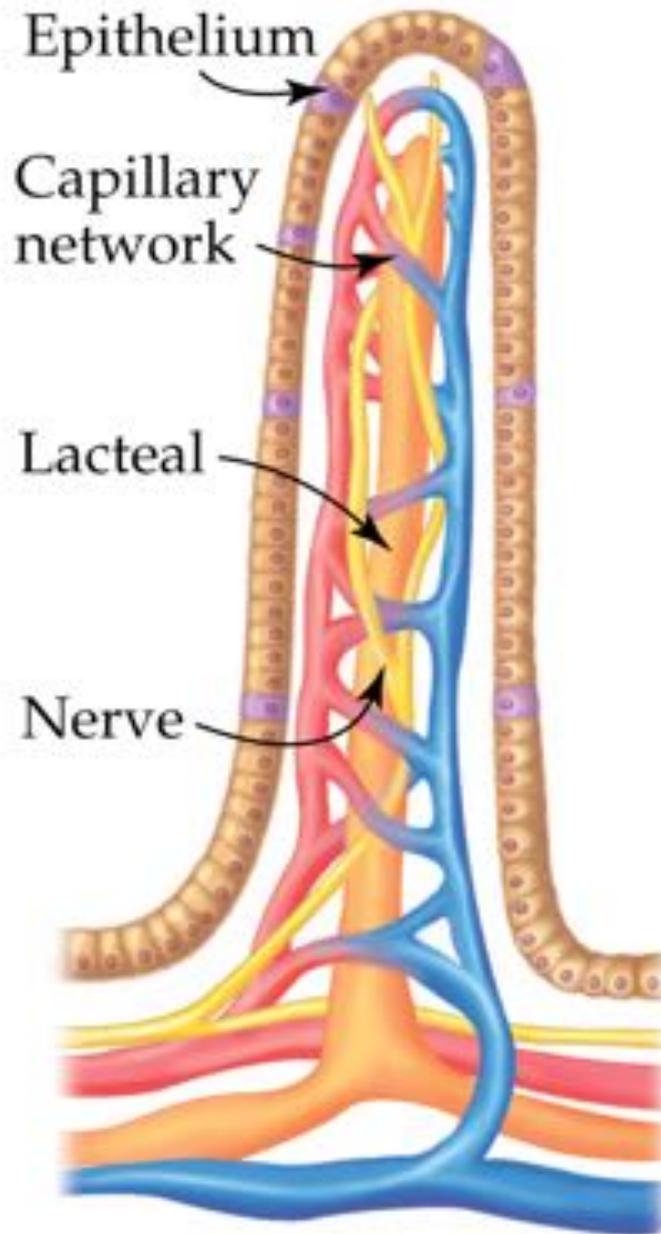
As lipases liberam os ácidos graxos, que podem atravessar a membrana das células

- O pâncreas libera as enzimas LIPASE SOLÚVEL, que desesterificam o triacilglicerol, liberando os ácidos graxos.
- Este podem então atravessar a membrana das células epiteliais do intestino, onde são novamente esterificados em triacilglicerol e incorporados nos **QUILOMICRONS**.



Absorção de ácidos graxos





(b)

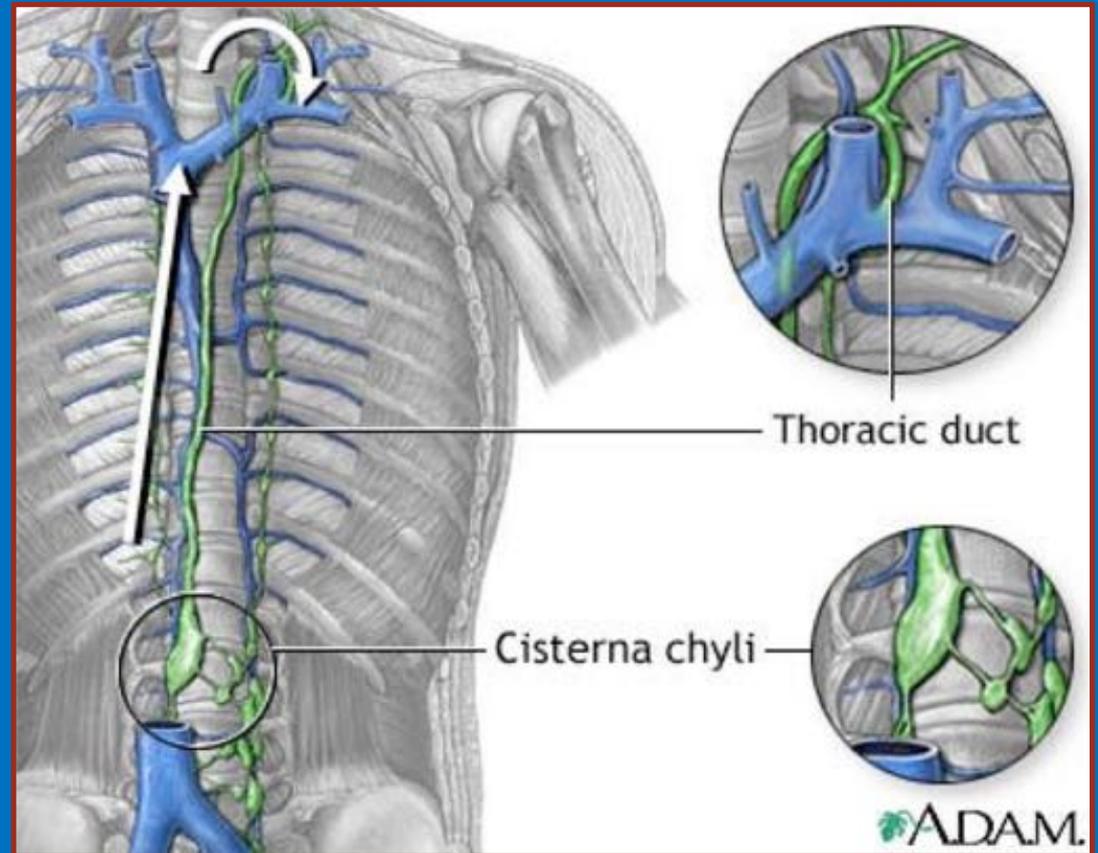
© 2013 Pearson Education, Inc.

(c)

Intestinal crypt

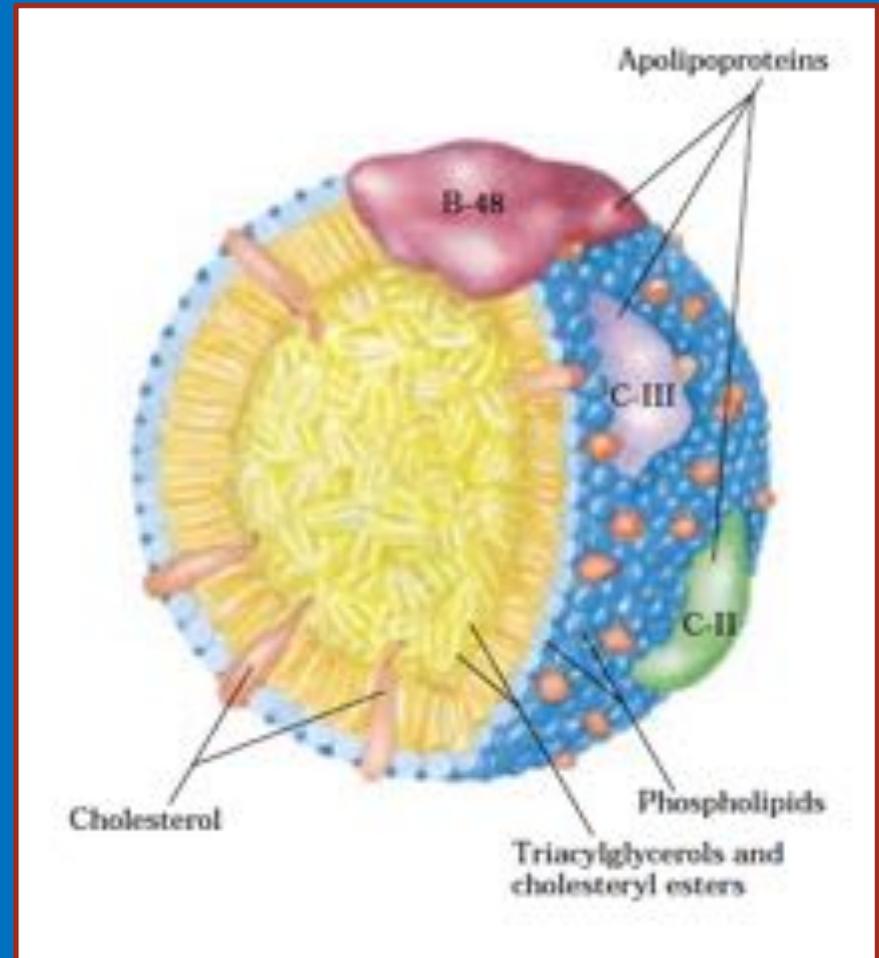
O sistema linfático libera os quilomicrons na circulação sanguínea

- Os quilomicrons migram pelo sistema linfático até o duto torácico.
- Lá, eles são liberados na circulação sanguínea.



Os quilomicrons (Resumo)

- No intestino, os triacilgliceróis são convertidos pela ação de enzimas solúveis **lipases** em diacilgliceróis, monoacilgliceróis e ácidos graxos livres.
- As lipases são produzida no pâncreas e secretadas no duodeno, juntamente com a bile.
- Esta mistura de ácidos graxos e acilgliceróis, difunde pela membrana das células epiteliais do intestino.
- Dentro das células do intestino, são convertido novamente em triacilgliceróis.
- Os triacilgliceróis são então conjugados ao colesterol e a proteínas carregadoras específicas (lipoproteínas).
- Estes agregados são chamados de quilomicrons que são liberados na circulação sanguínea através do circulação linfática.



Lipoproteínas transportam a gordura e o colesterol no sangue

- Triacilgliceróis, ácidos graxos e colesterol são transportados no sangue por lipoproteínas plasmáticas.
- Estas lipoproteínas ajudam a determinar o destino da gordura transportada.
- Por exemplo, a Apolipoproteína C-II (ApoC-II) liga-se e ativa lipases encontradas nos vasos sanguíneos da mama, tecido adiposo e muscular.
- Isto libera os ácidos graxos dos triacilgliceróis para o tecido.
- No tecido adiposo, os ácidos graxos são reconvertidos a triacilgliceróis para serem estocados.

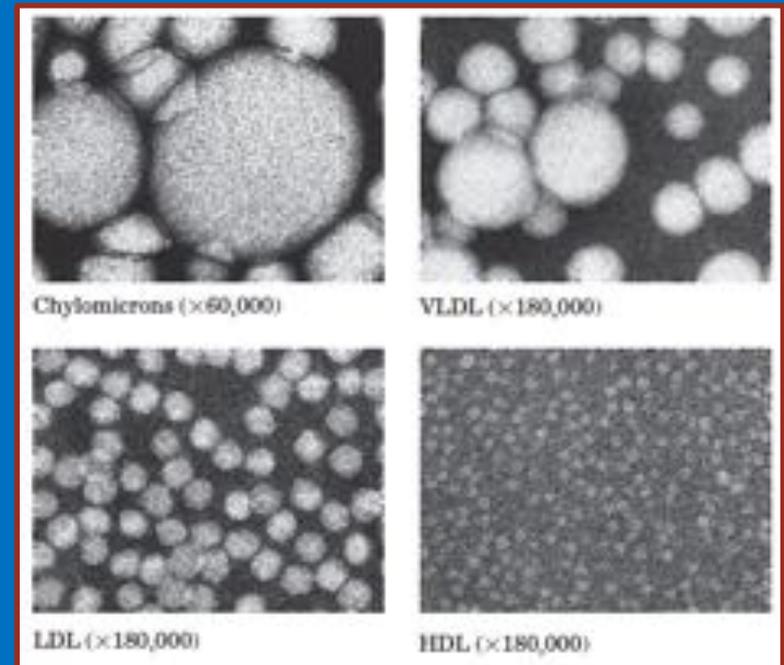
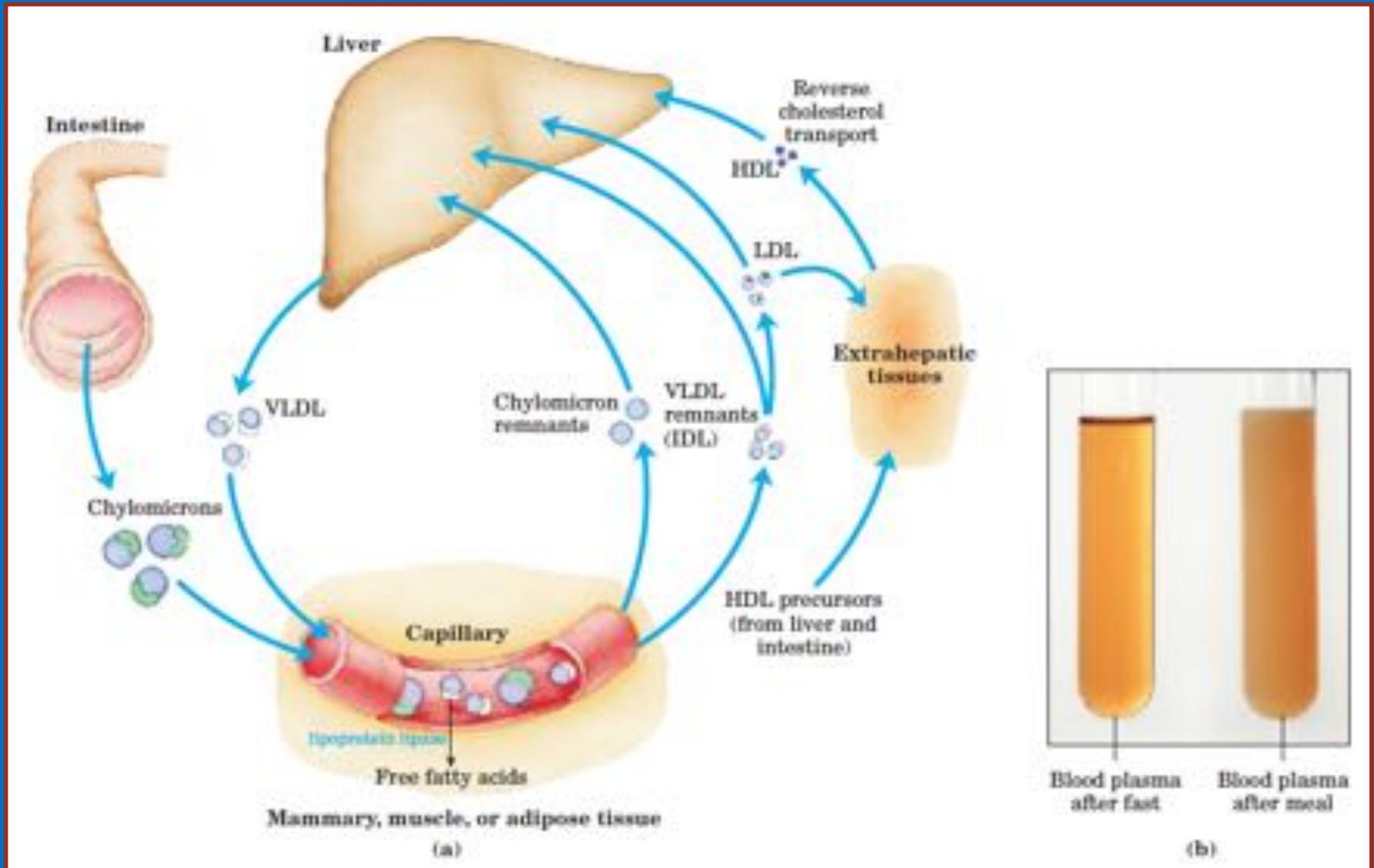


TABLE 21-2 Major Classes of Human Plasma Lipoproteins: Some Properties

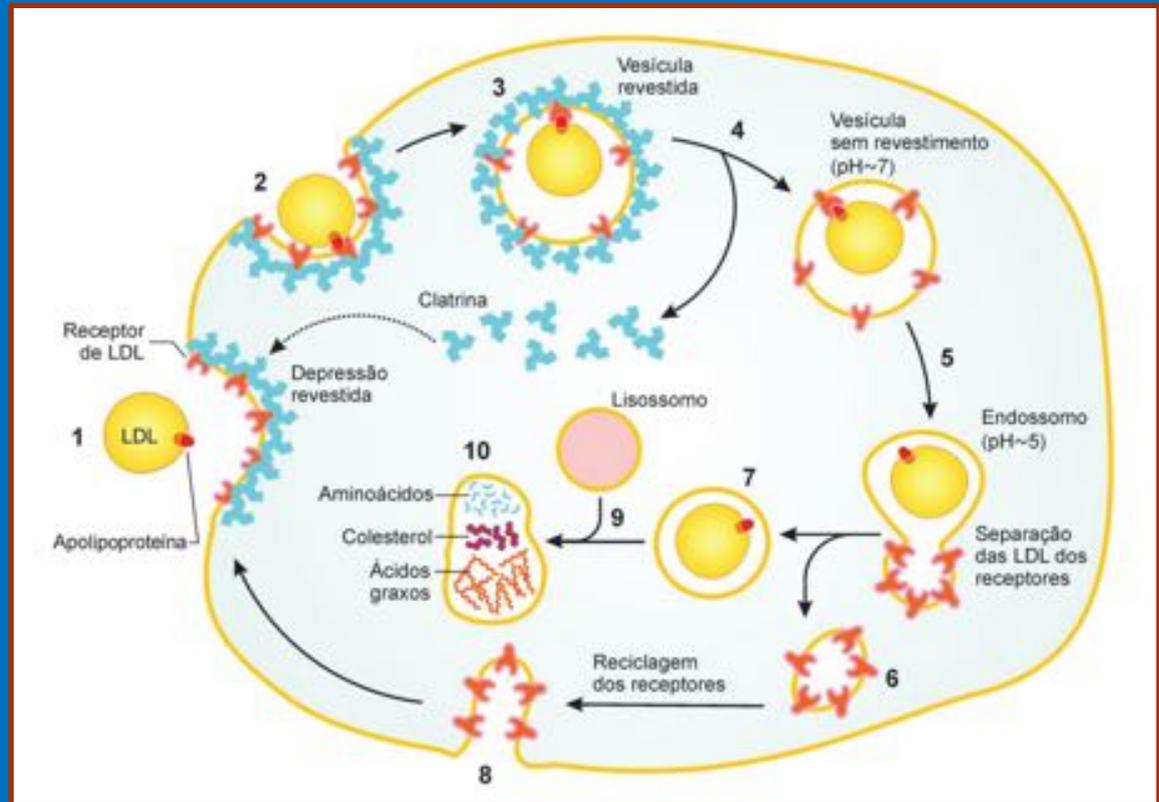
| Lipoprotein | Density (g/mL) | Composition (wt %) | | | | |
|--------------|----------------|--------------------|---------------|------------------|--------------------|------------------|
| | | Protein | Phospholipids | Free cholesterol | Cholesteryl esters | Triacylglycerols |
| Chylomicrons | <1.006 | 2 | 9 | 1 | 3 | 85 |
| VLDL | 0.95-1.006 | 10 | 18 | 7 | 12 | 50 |
| LDL | 1.006-1.063 | 23 | 20 | 8 | 37 | 10 |
| HDL | 1.063-1.210 | 55 | 24 | 2 | 15 | 4 |

O Transporte no sangue

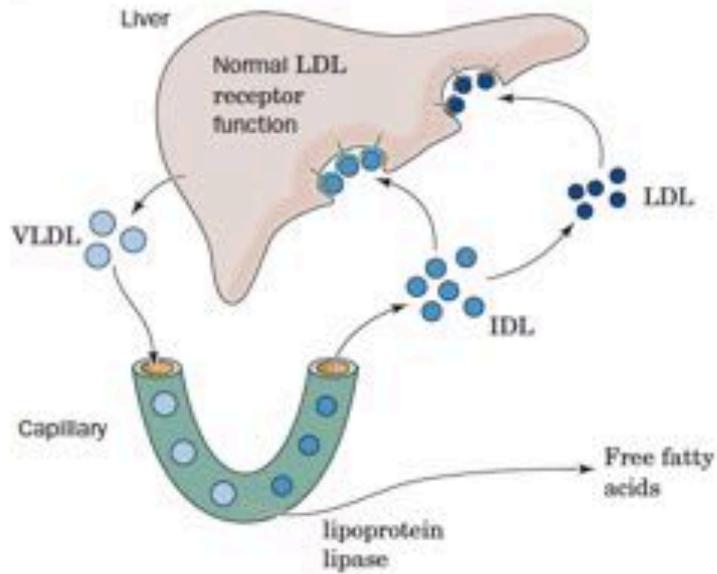


Colesterol e o transporte de lipídios.

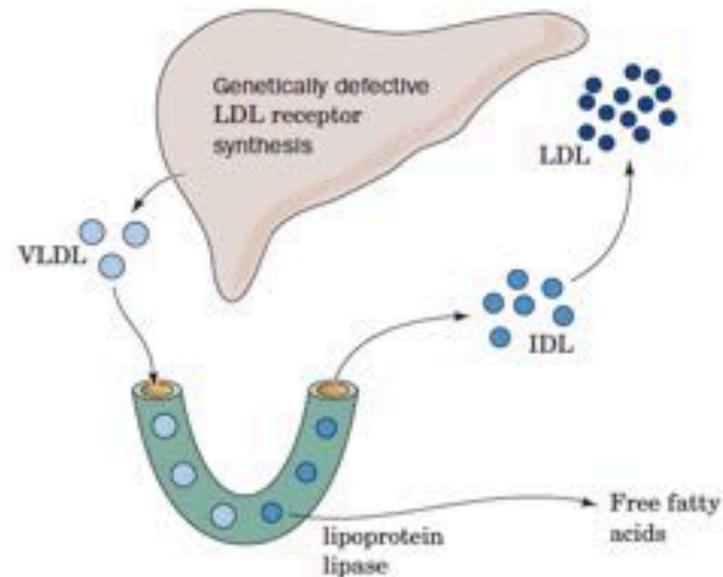
- A hipercolesterolemia pode ser causada por problemas na re-absorção de colesterol.
- O colesterol é removido do plasma através de receptores específicos para LDL (vesículas ricas em colesterol).
- São descritas mais de 600 mutações envolvidas nos mecanismos de síntese e expressão dos receptores da lipoproteína de baixa densidade (LDL), o que se traduz em redução ou em não funcionamento desses mecanismos.



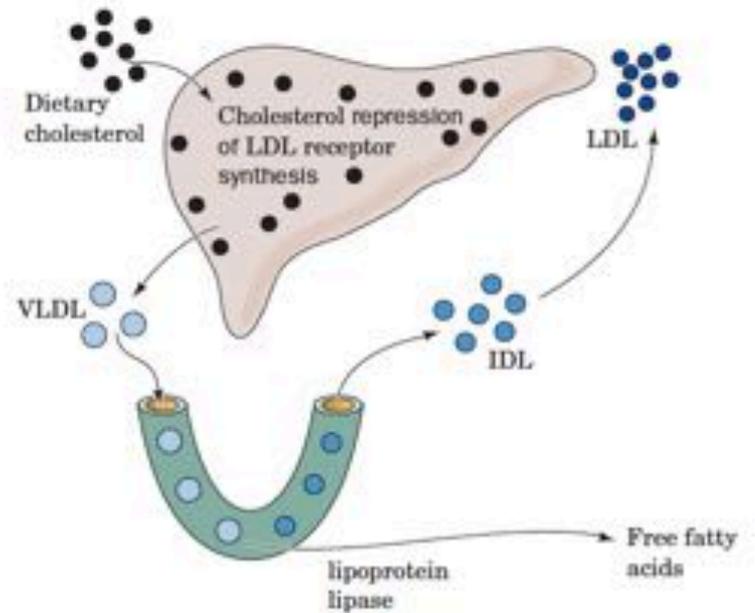
(a) Normal



(b) Familial hypercholesterolemia

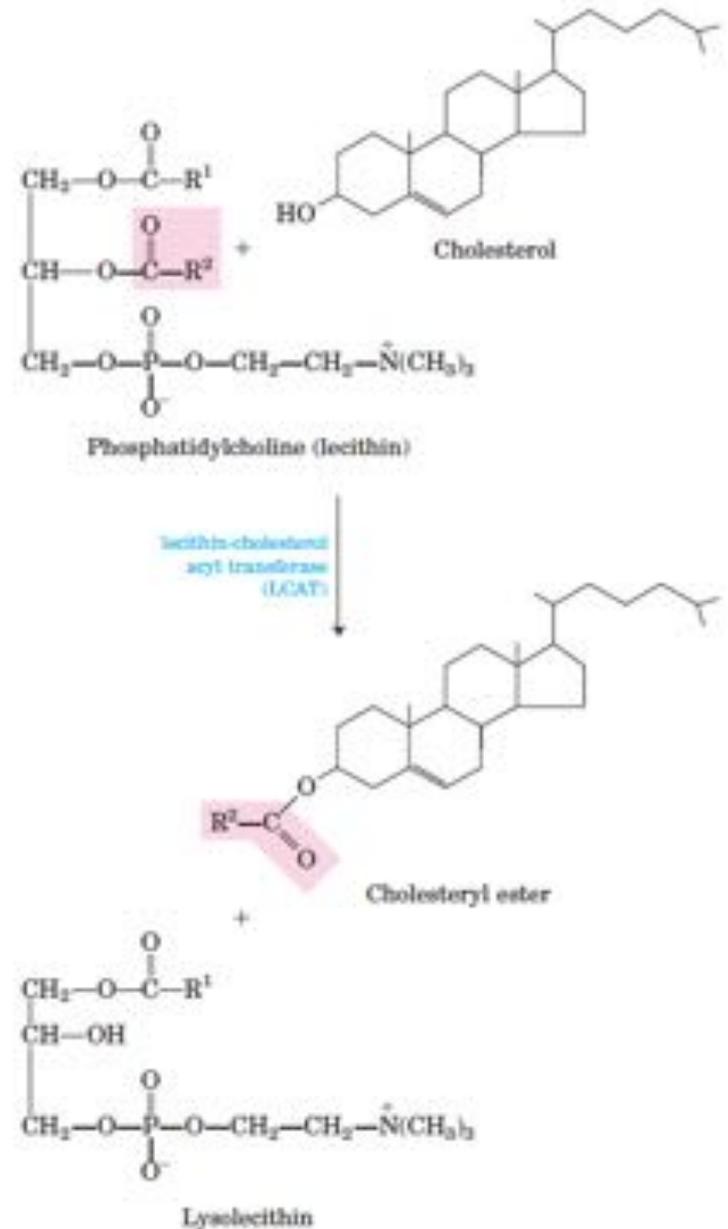


(c) High cholesterol diet



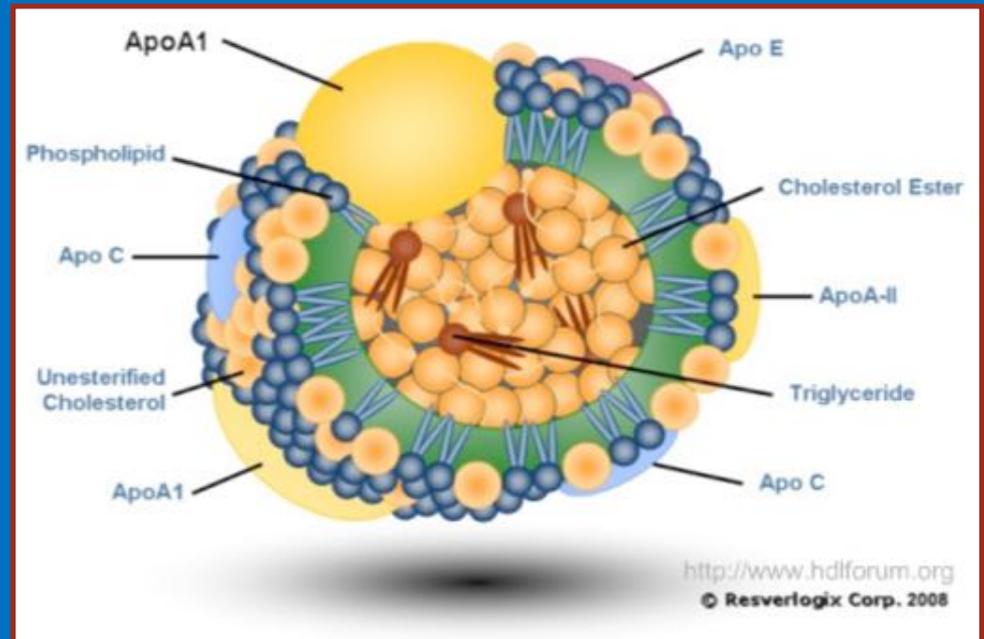
O HDL é considerado o bom colesterol. Por quê?

- As lipoproteínas de alta densidade, ou HDL, transportam o excesso de colesterol presente nos tecidos de volta para o fígado.
- O HDL contém, uma enzima que esterifica o colesterol, tornando-o mais INSOLÚVEL (hidrofóbico).
- É a lecitina colesterol acil transferase (LCAT).
- Esta enzima esterifica o colesterol num éster com isolecitina.



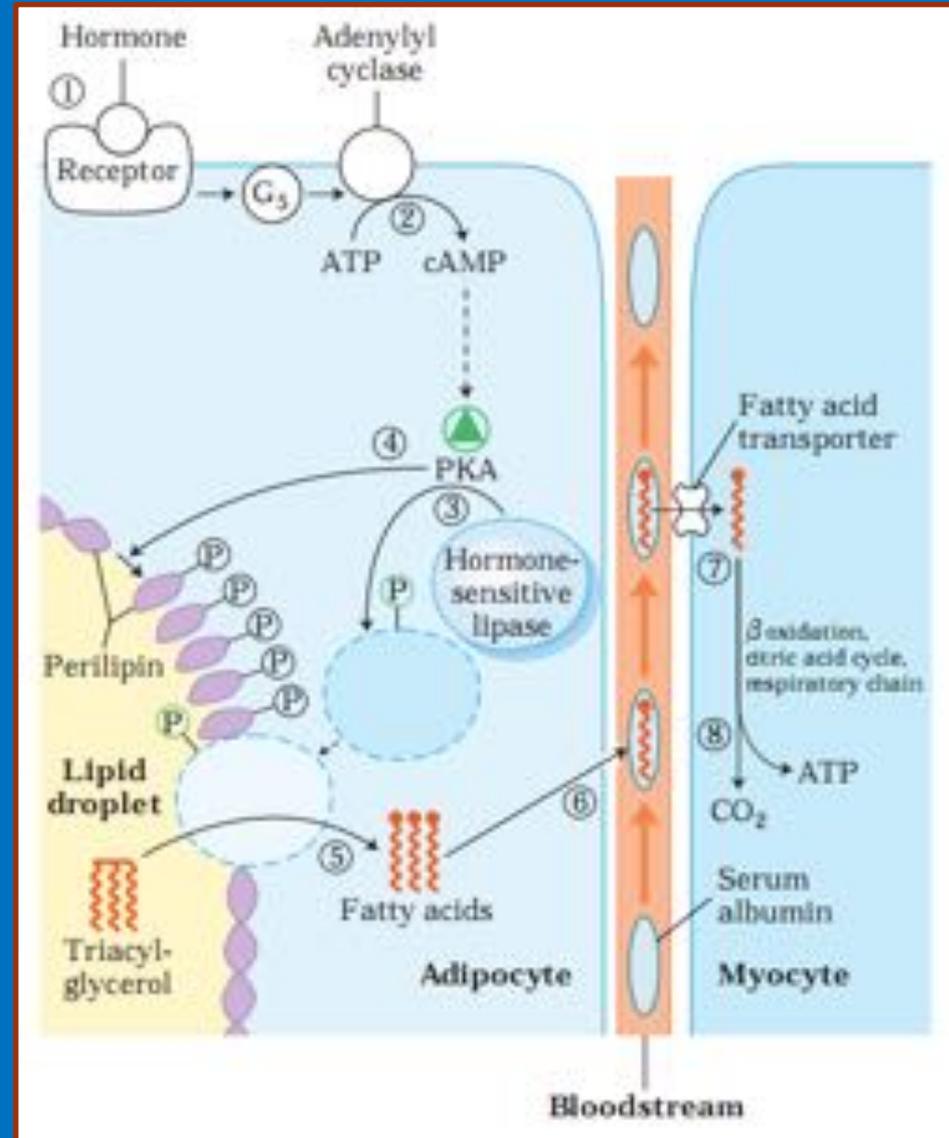
O colesterol do HDL fica "escondido"

- O éster de colesterol é mais hidrofóbico e se esconde dentro da partícula de HDL.
- O HDL é removido da circulação sanguíneo por receptores encontrados no fígado.
- Lá, o colesterol é metabolizado em ácidos biliares ou estocado.



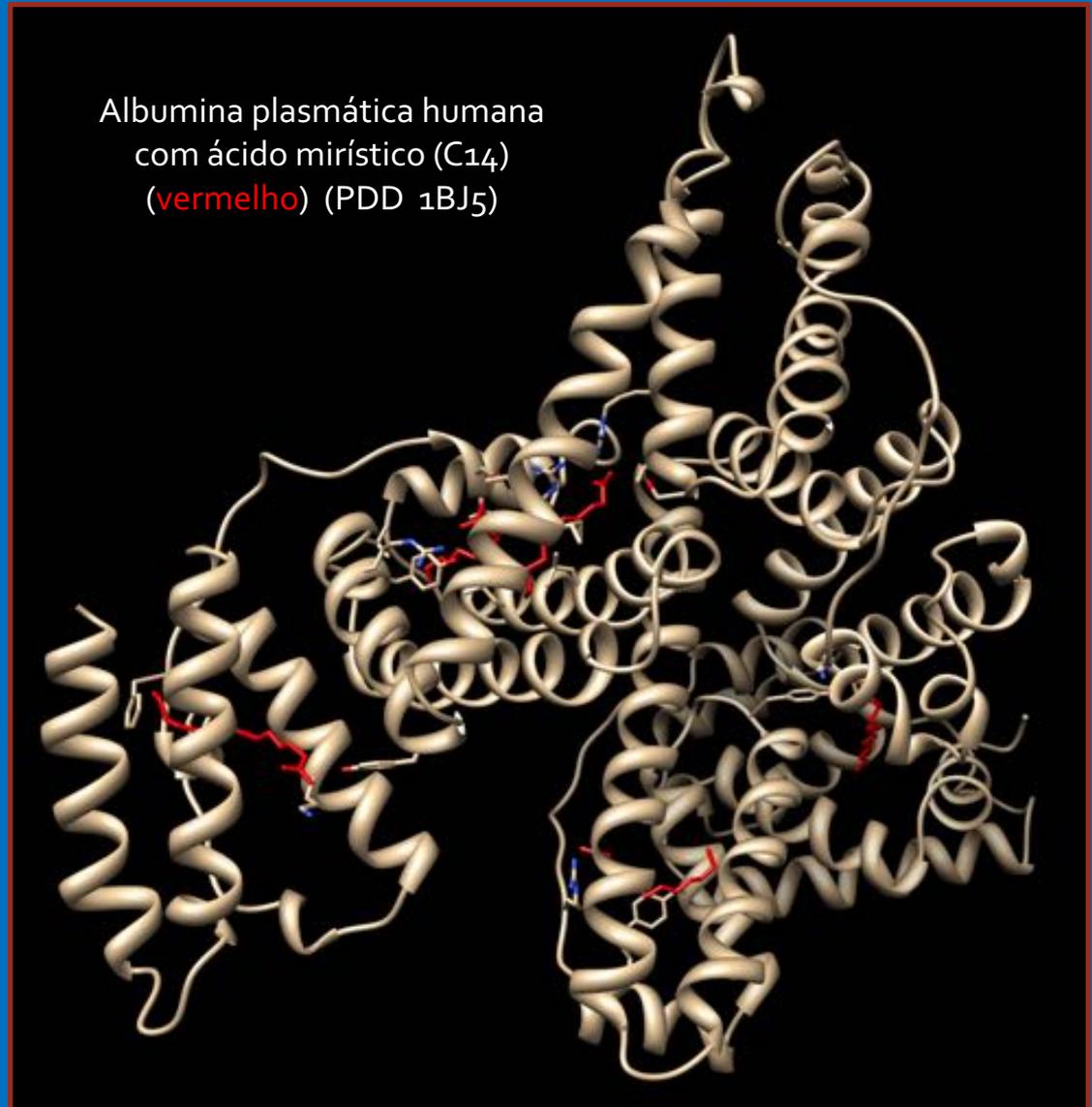
Mobilização dos ácidos graxos e remoção do glicerol

- A mobilização dos depósitos de lipídios nos adipócitos é controlada.
- Quando a quantidade de glicose é baixa, o pâncreas libera o hormônio glucagon.
- Este se liga a receptores presentes na membrana dos adipócitos, resultando na ativação de uma lipase hormônio sensível.
- Esta lipase remove o glicerol liberando os ácidos graxos.
- Estes são transportados para os músculos pela circulação sanguínea ligados à albumina plasmática.
- Albumina corresponde a 50% das proteínas plasmáticas e pode transportar até 10 moléculas de ácidos graxos.



Os ácidos graxos também são transportados no sangue

- Os ácidos graxos livres também podem ser transportados no sangue.
- Ele se encontram ligados à albumina plasmática.
- A albumina é a proteína mais abundante do sangue.
- Ela corresponde a ~50% da proteína do sangue.



Análises clínicas: colesterol total e frações

- Um dos exames de sangue de rotina é o ensaio de colesterol total e frações.
- Nele, o farmacêutico determina os níveis plasmáticos de colesterol (LDL e HDL) e triglicérides.
- Com estes valores, o médico pode avaliar os riscos de doenças vasculares ou cardíacas para o paciente.
- Os valores de referência são:

Colesterol total (CT): inferior a 200 mg/dL

LDL: inferior a 100 mg/dL

HDL: superior a 60 mg/dL

Triglicérides: inferior a 150 mg/dL

| Número de fatores de risco | Limiar para início de dieta | | Limiar para início de | |
|-----------------------------------|-----------------------------|-----|-----------------------|-----|
| | Colesterol* | | Colesterol* | |
| | Total | LDL | Total | LDL |
| 0 a 1 | 240 | 160 | 275 | 190 |
| Igual ou maior que 2 | 200 | 130 | 240 | 160 |
| Portador de doença cardiovascular | 160 | 100 | 200 | 13 |



Aterosclerose

- A aterosclerose é o acúmulo de gordura nas artérias.
- É uma das principais causas de doenças cardíacas.
- Isto resulta num processo inflamatório e obstrução do vaso.
- Eventualmente, a placa pode se romper, causando um acidente vascular.

A glimpse at Atherosclerosis

| What is atherosclerosis?

Atherosclerosis is one of the underlying causes of heart disease, the number one killer worldwide. It is the **narrowing and hardening of the arterial wall** by a build up of lipids and fibrous materials to form a plaque. This atherosclerotic plaque can grow big enough to stop blood flow, or can cause a stroke, organ failure, or a heart attack if the plaque breaks from the arterial wall and blocks blood flow elsewhere.

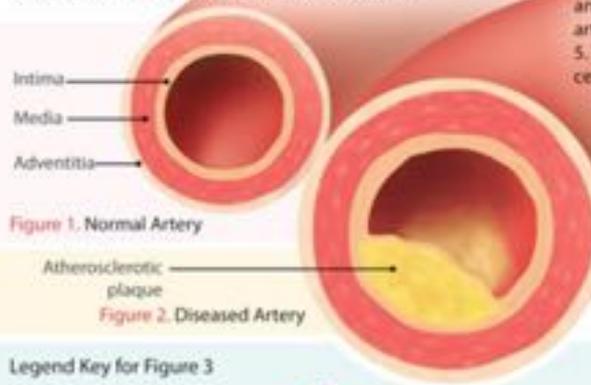


Figure 1. Normal Artery

Atherosclerotic plaque
Figure 2. Diseased Artery

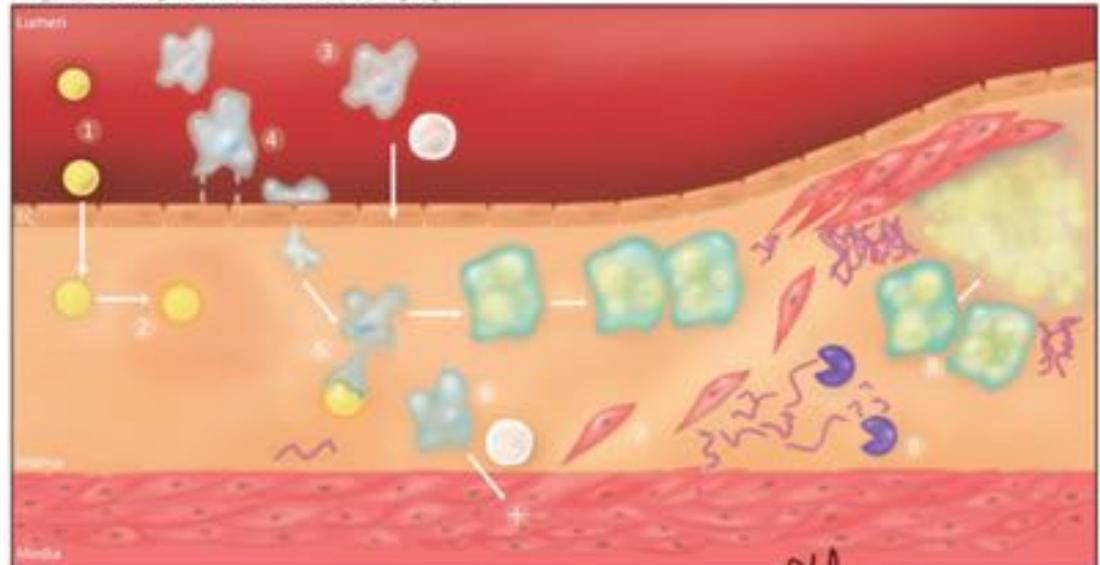
| How does atherosclerosis develop?

1. Lipoproteins (LDL) accumulate in the subendothelial matrix and can pass the endothelial cells (EC). This movement is facilitated if there is EC injury due to high blood pressure.
2. Trapped in the intima, LDL undergoes oxidation, causing inflammation.
3. The immune system responds by recruiting monocytes.
4. Monocytes emigrate with the help of adhesion molecules and then differentiate to macrophages once inside the arterial cells.
5. The macrophages uptake oxidized LDL, becoming foam cells. Foam cells are unable to leave the intima.
6. T-cells and macrophages stimulate smooth muscle cell (SMC) proliferation.
7. SMCs migrate to the intima, secreting extracellular matrix (ECM) material and forming a fibrous plaque with foam cells and the necrotic core.
8. Foam cells come together to form the necrotic core.
9. Proteases can help manage this plaque by degrading the ECM. However, the plaques are more vulnerable when the caps are thin.

Legend Key for Figure 3

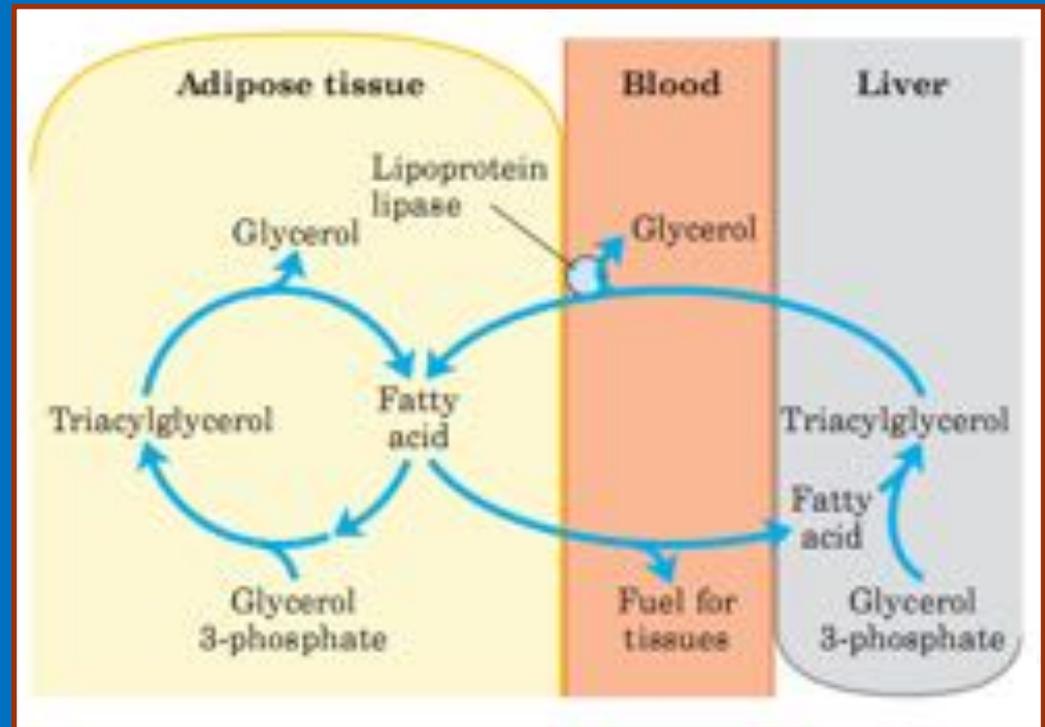


Figure 3. Development of the Atherosclerotic plaque



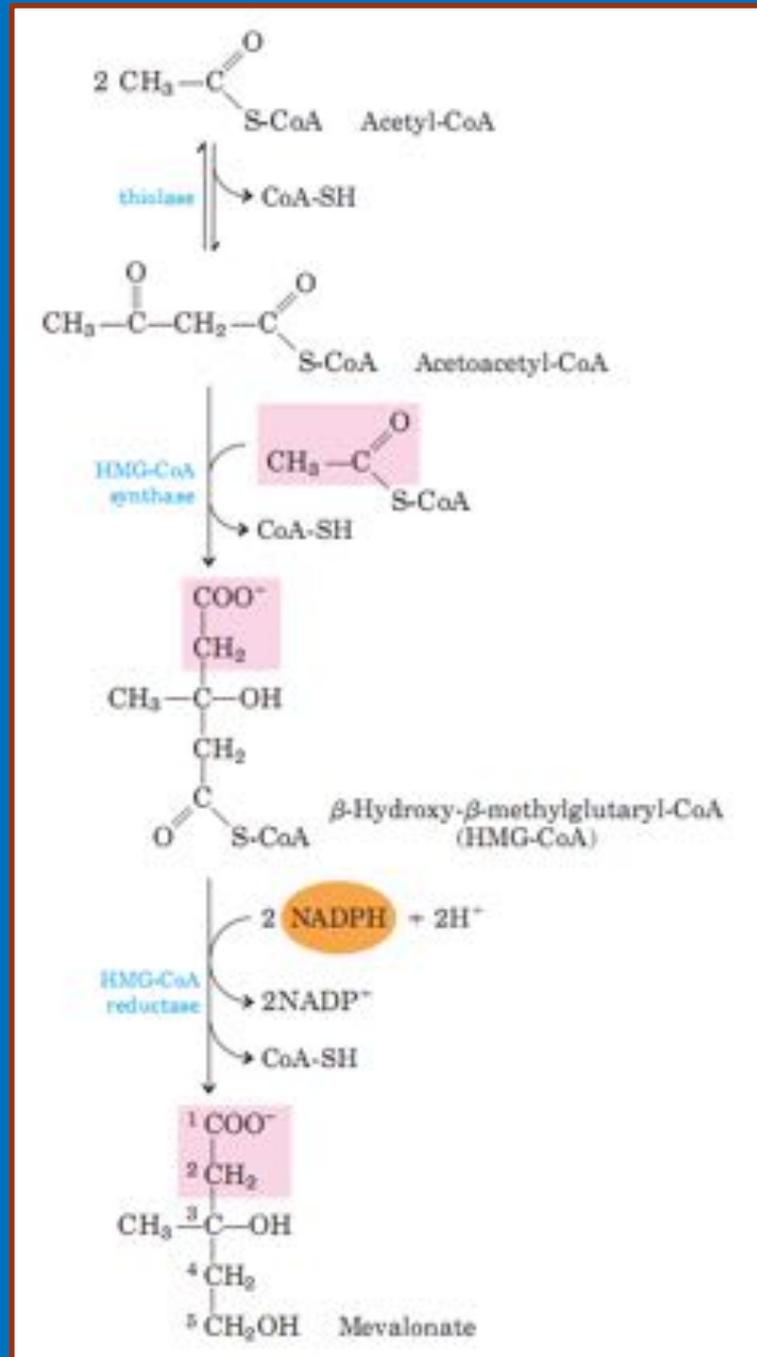
O ciclo do triacilglicerol

- O fígado e o tecido adiposo trabalham juntos na síntese e armazenamento de triacilgliceróis.
- O adipócito não expressa enzima glicerol quinase.
- Assim, ele não consegue produzir glicerol-3-fosfato a partir do glicerol liberado do triacilglicerol.
- Ou seja, para re-esterificar o ácido graxo, o adipócito precisa usar a via glicolítica.
- Isto significa, que o glicerol liberado é encaminhado para o fígado para ser utilizado na neoglicogênese para produção de glicose.



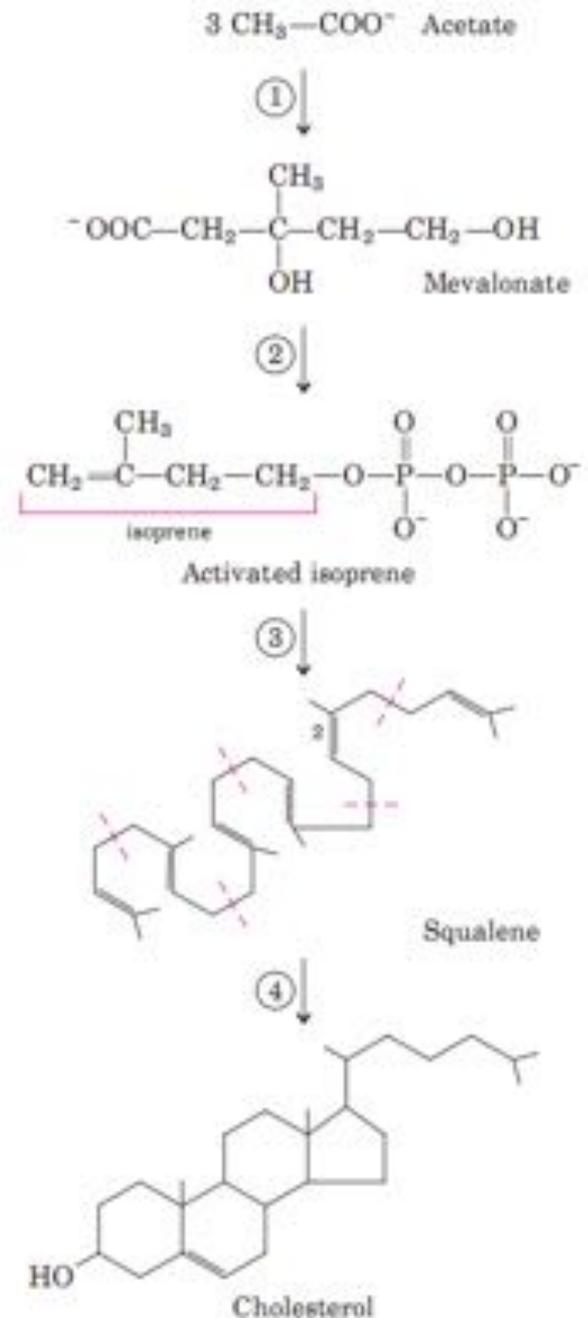
Colesterol: síntese

- A síntese do colesterol se inicia com a fusão de três moléculas de Acetil-CoA, produzindo 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA).
- Porém, os corpos cetônicos são sintetizados na mitocôndria, pelas enzimas tiolase e HMG-CoA sintase mitocondriais.
- A tiolase e HMG-CoA sintase utilizadas na síntese de colesterol são citossólicas.



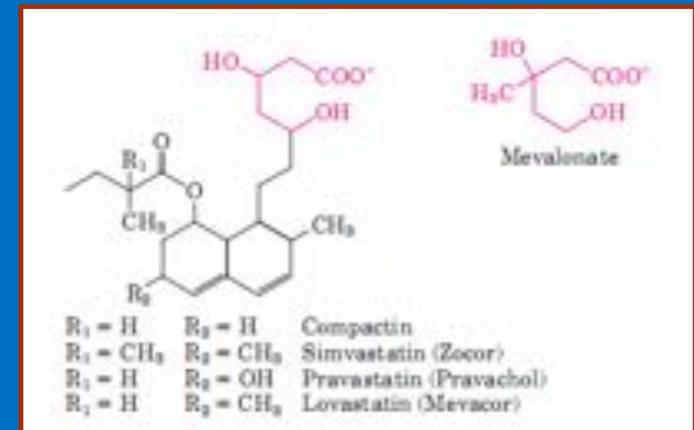
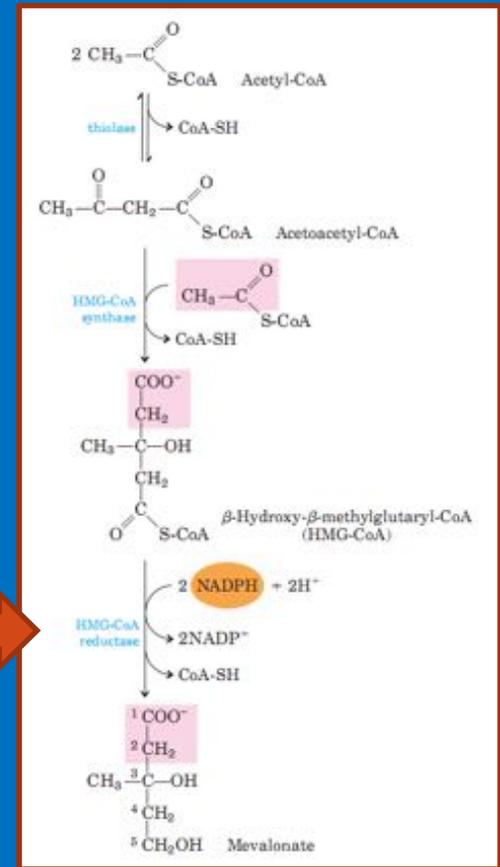
Colesterol: síntese

- O mevalonato serve de precursor para a síntese do isopentenil-pirofosfato (isopreno ativado).
- A fusão de 6 moléculas de isopentenil-pirofosfato resulta no esqualeno.
- Este, finalmente, se condensa na molécula de colesterol.



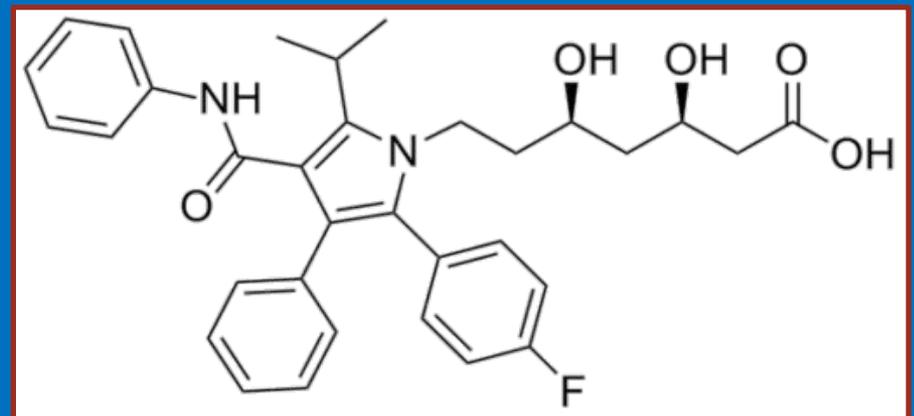
Inibidores da síntese de colesterol

- As estatinas são fármacos que inibem a síntese do colesterol e são utilizados no tratamento da hipercolesterolemia e na prevenção da aterosclerose.
- São inibidores da síntese de colesterol que agem na enzima HMG-CoA redutase, que converte o HMG-CoA em mevalonato.



Lipitor

- A atorvastatina foi sintetizada em 1985 por Bruce Roth na empresa Parke-Davis Warner-Lamber (adquirida pela Pfizer).
- A atorvastatina, também conhecida com LIPITOR, é o fármaco mais vendido no mundo na história da indústria farmacêutica.
- São mais de US\$ 125 bilhões em vendas.
- Em 30/novembro de 2011, a patente do Lipitor venceu e genéricos se tornaram disponíveis.



Bibliografia

- Lehninger, Principios de bioquímica, 5ed, Capítulo 10, Lipídios; Capítulo 11, Membranas biológicas.
- Marzozoco e Torres, Bioquímica básica, 3ed, Capítulos 6, Estr. Carbohidratos e lipídios; e parte do Capítulo 16, (seção 16.8, Metabolismo de colesterol).
- Voet & Voet, Bioquímica, 4ed.