

Colesterol e Sais Biliares

Prof. Henning Ulrich

Colesterol

Colesterol é um lipídio constituído por um álcool policíclico de cadeia longa, usualmente denominado um esteroide, encontrado nas membranas celulares e transportado no plasma sanguíneo de todos os animais.

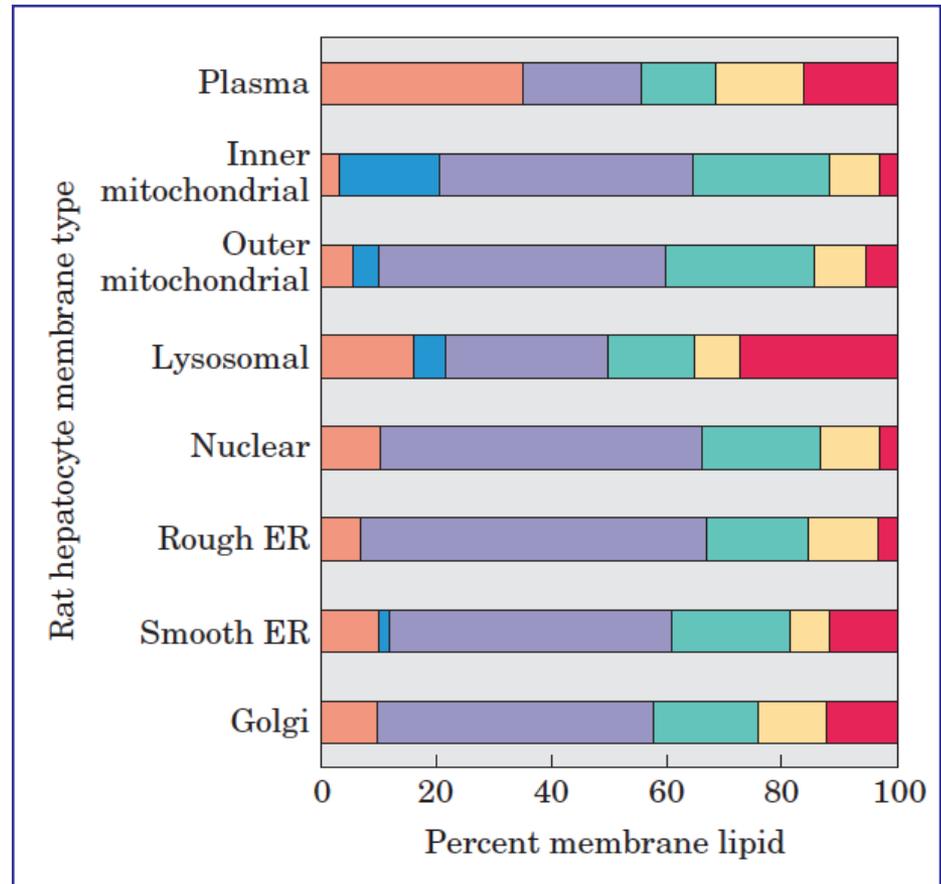
É um componente essencial das membranas celulares dos mamíferos. O colesterol é o principal esterol sintetizado pelos animais. Pequenas quantidades são também sintetizadas por outros eucariotas como fungos, porém alguns procariotas como certas bactérias também são capazes de sintetizá-lo.

Os vegetais apresentam o ergosterol. Plantas apresentam um tipo de composto similar chamado de fitosterol.

Fonte: Wikipedia

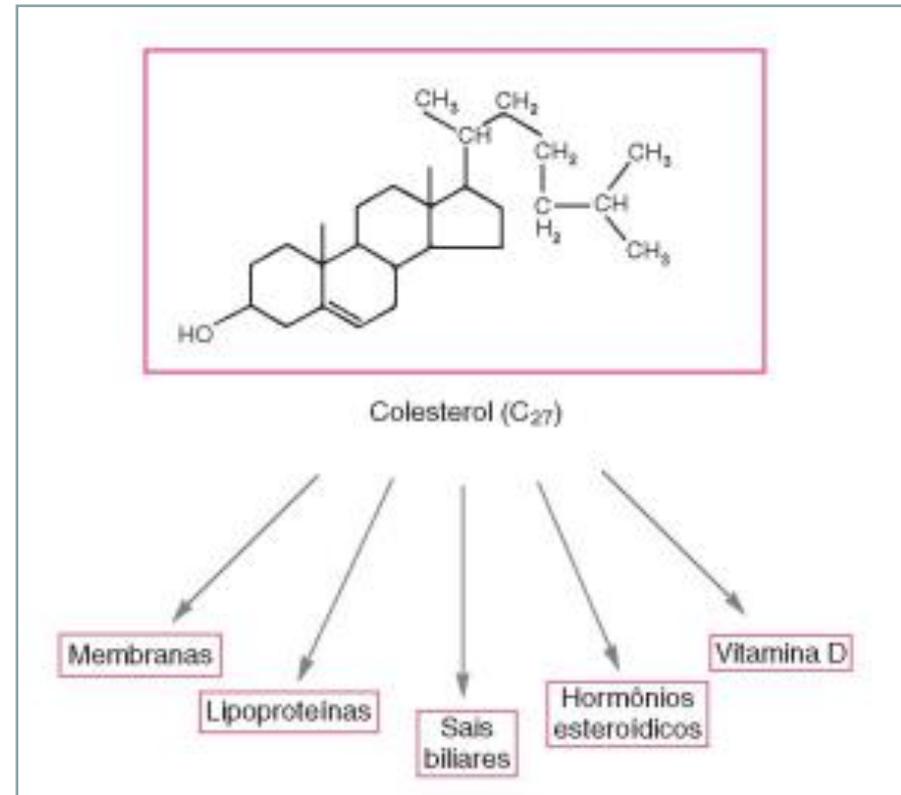
Colesterol é constituinte essencial da membrana

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



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.



Biossíntese de colesterol

Localização da via

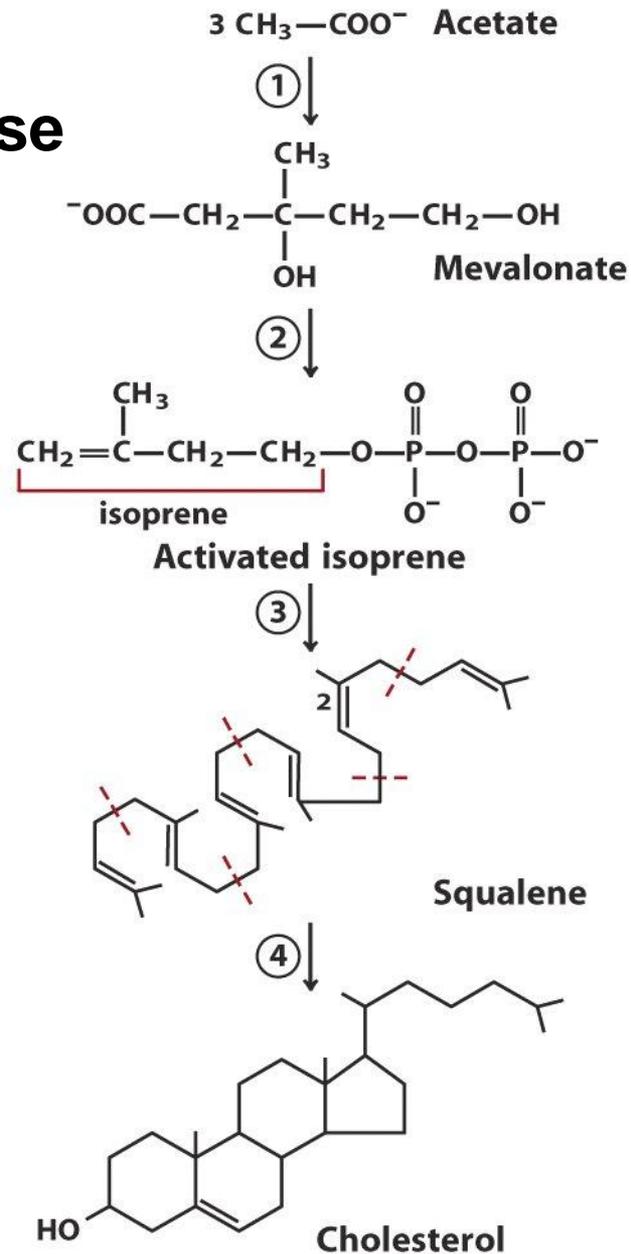
A síntese de colesterol é localizada no citossol, começando com acetil-CoA.

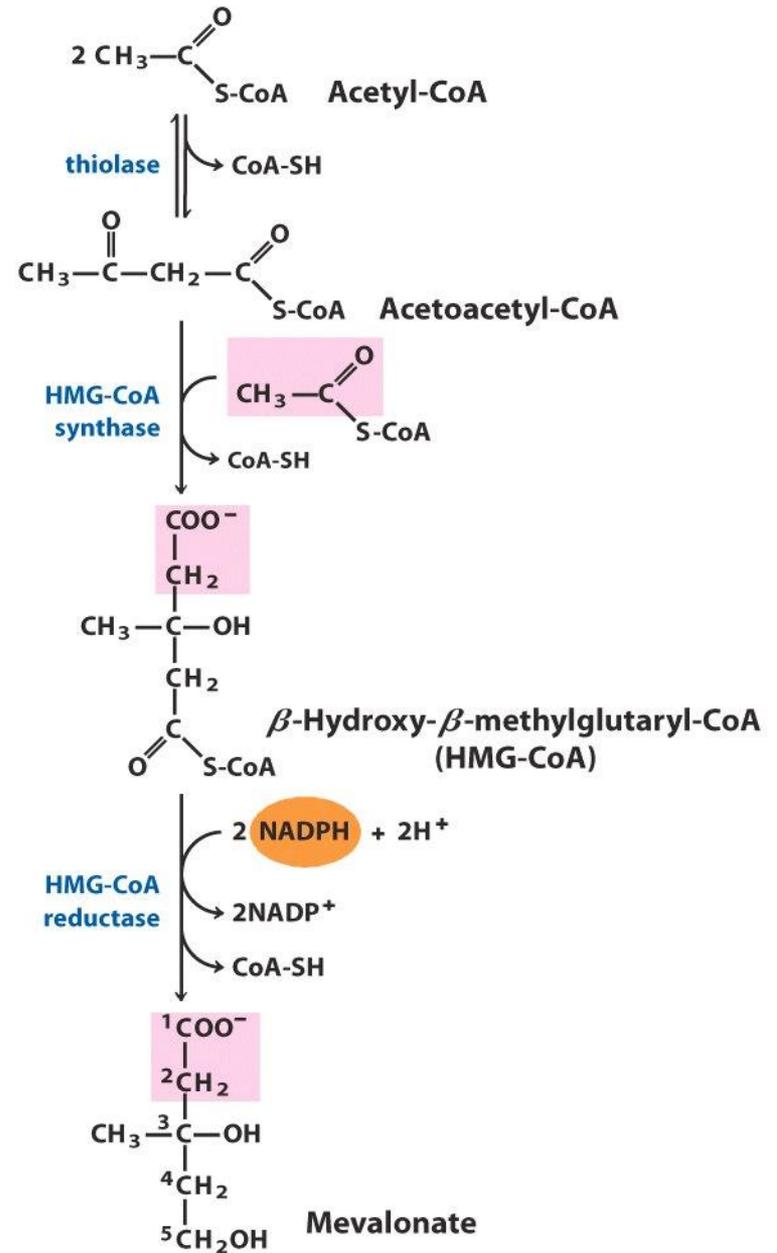
1. A maioria das células é capaz de sintetizar colesterol, com as mais ativas sendo os hepatócitos.

Resumo dos quatro passos

1. Condensação de 3 unidades de acetato para mevalonato
2. Conversão de mevalonato em isopreno ativado
3. Polimerização de seis unidades de isopreno (30 carbonos) para formar esqualeno
4. Ciclização do esqualeno para gerar o núcleo esteróide.

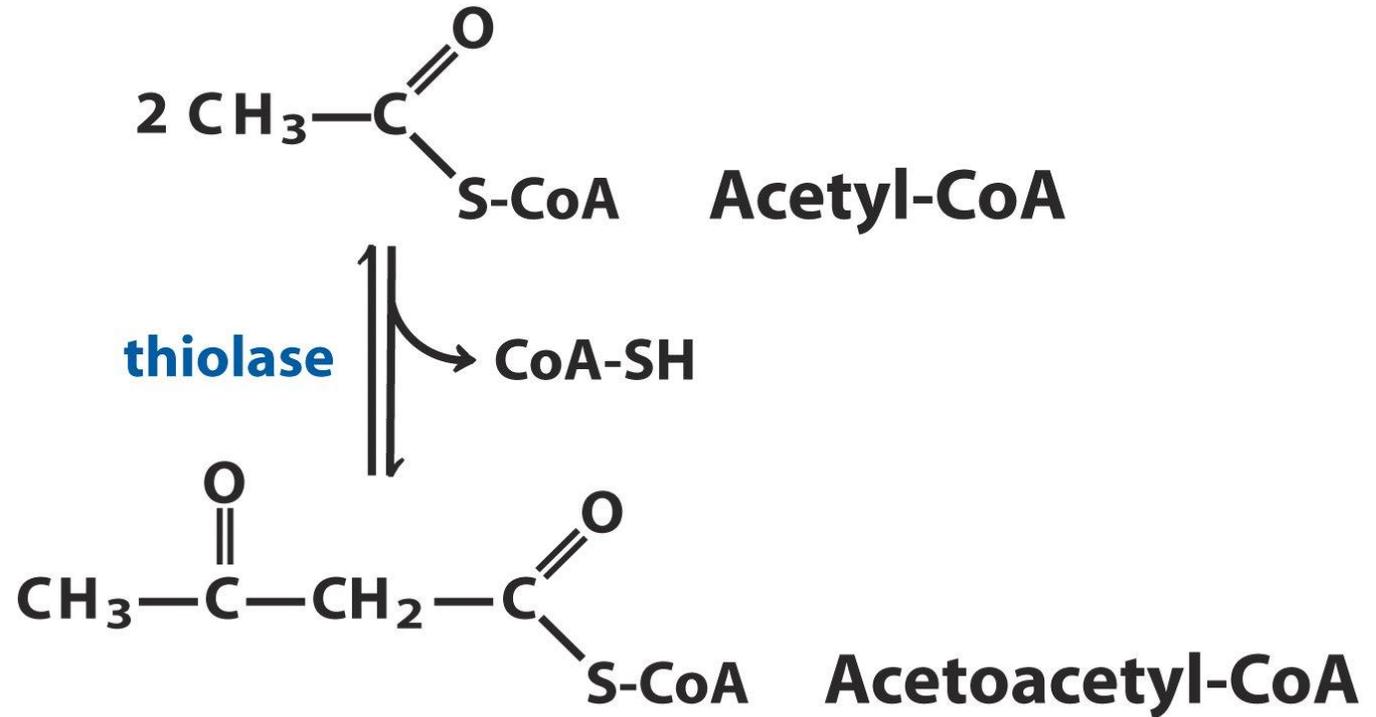
Os quatro passos da síntese de colesterol



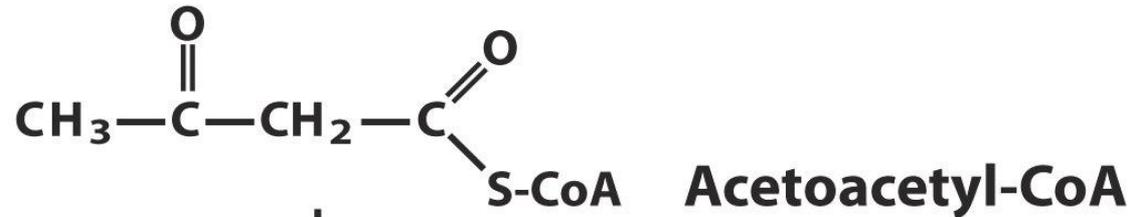


Síntese de colesterol.

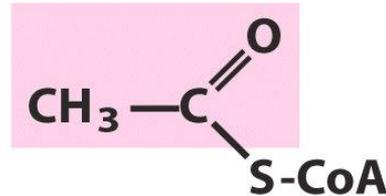
Passo 1: Síntese de mevalonato



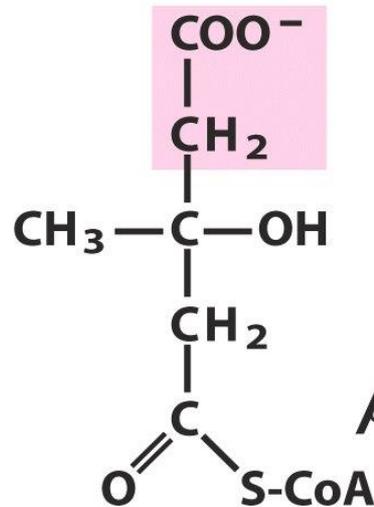
HMG-CoA sintetase



HMG-CoA
synthase

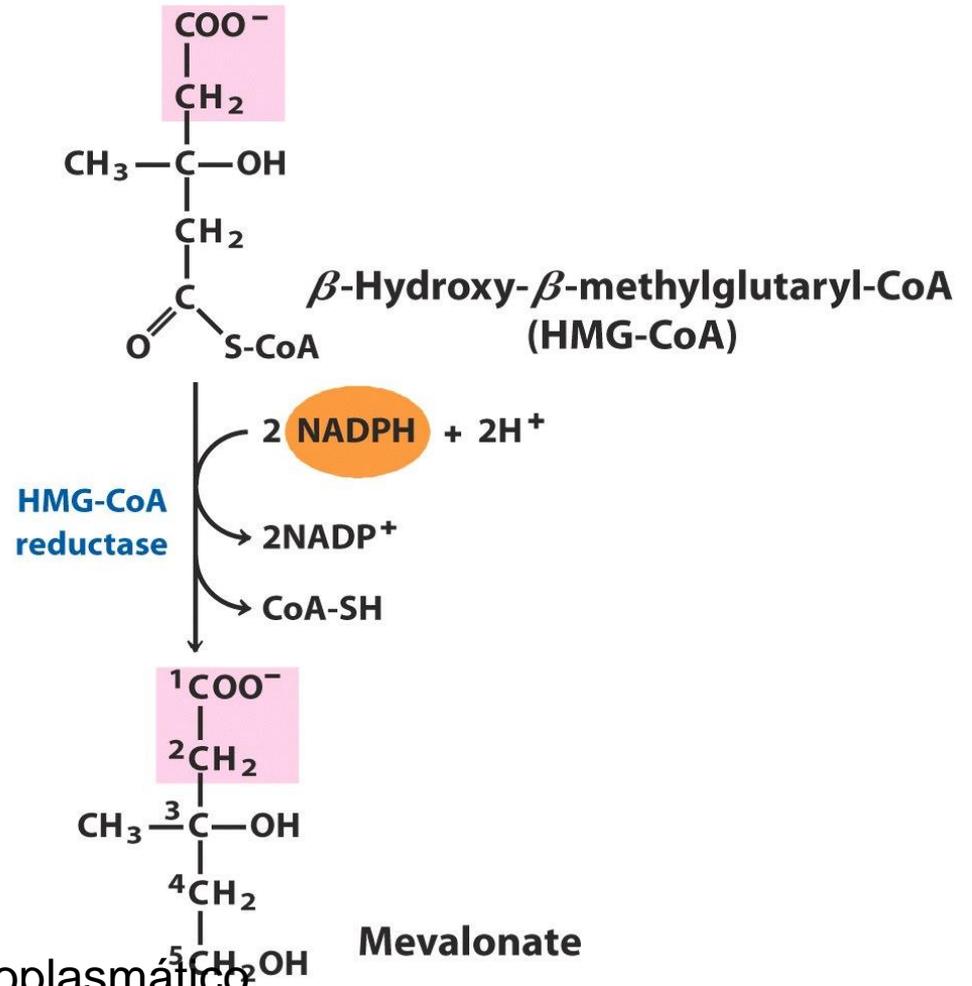


CoA-SH



β-Hydroxy-*β*-methylglutaryl-CoA
(HMG-CoA)

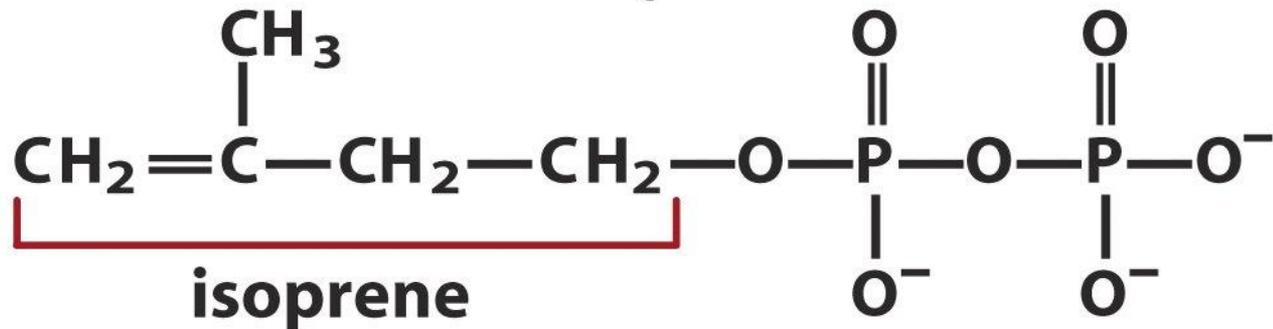
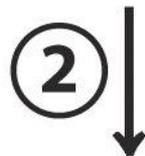
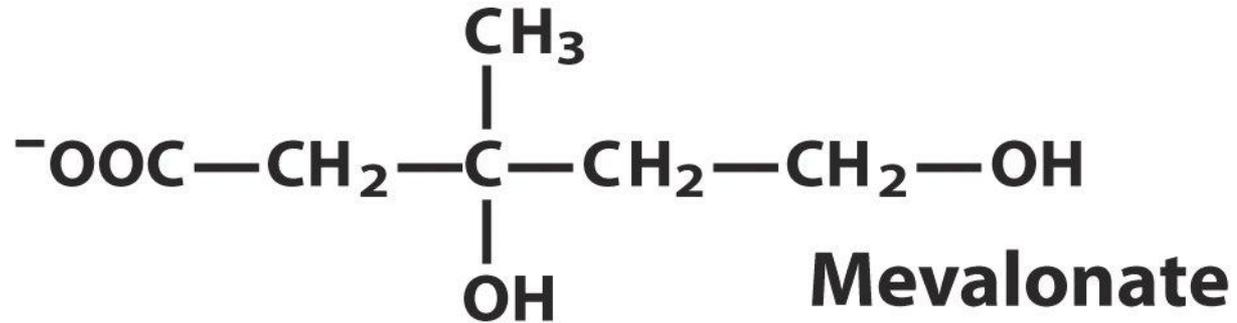
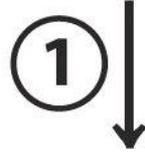
HMG-CoA Redutase



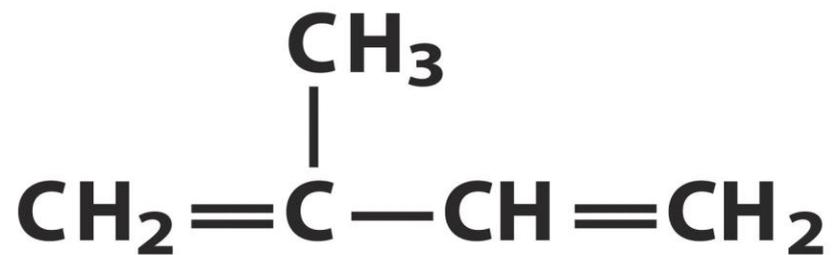
HMG-CoA reductase

1. Proteína integral do reticulo endoplasmático
2. cataliza uma reação irreversível
3. a sua atividade fica regulada

3 CH₃—COO⁻ Acetate



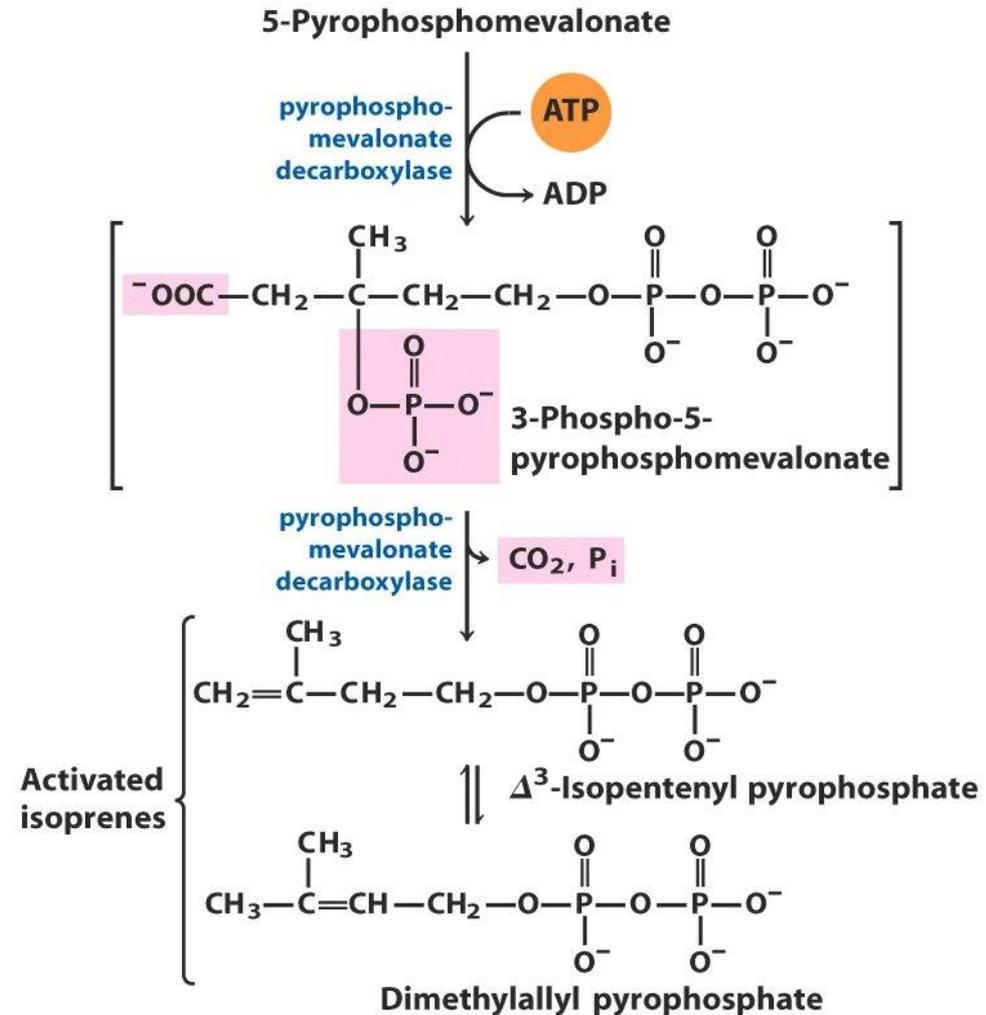
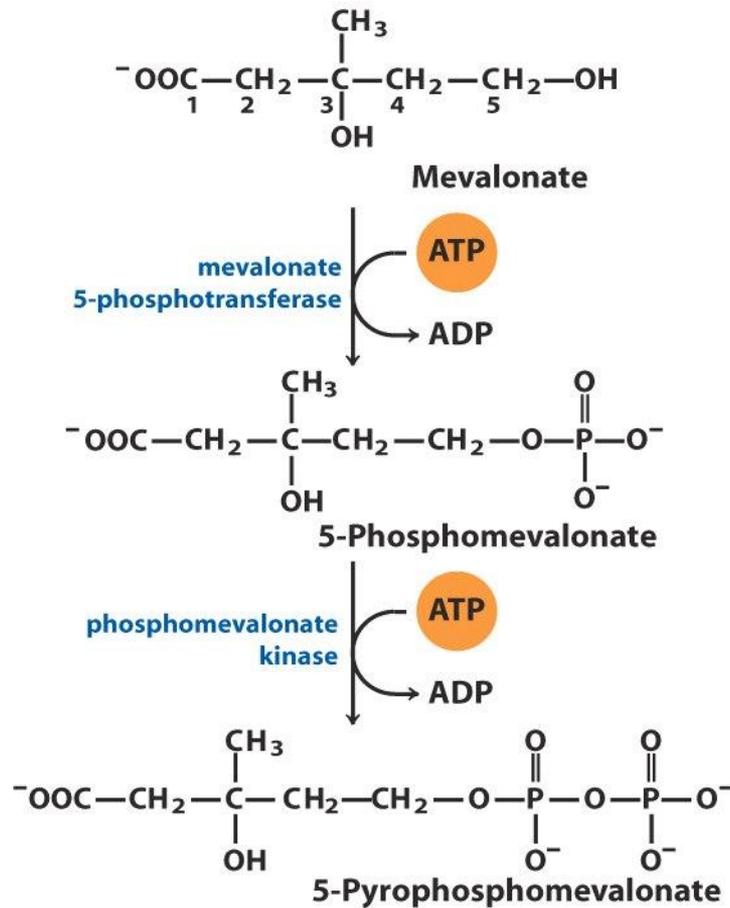
Activated isoprene



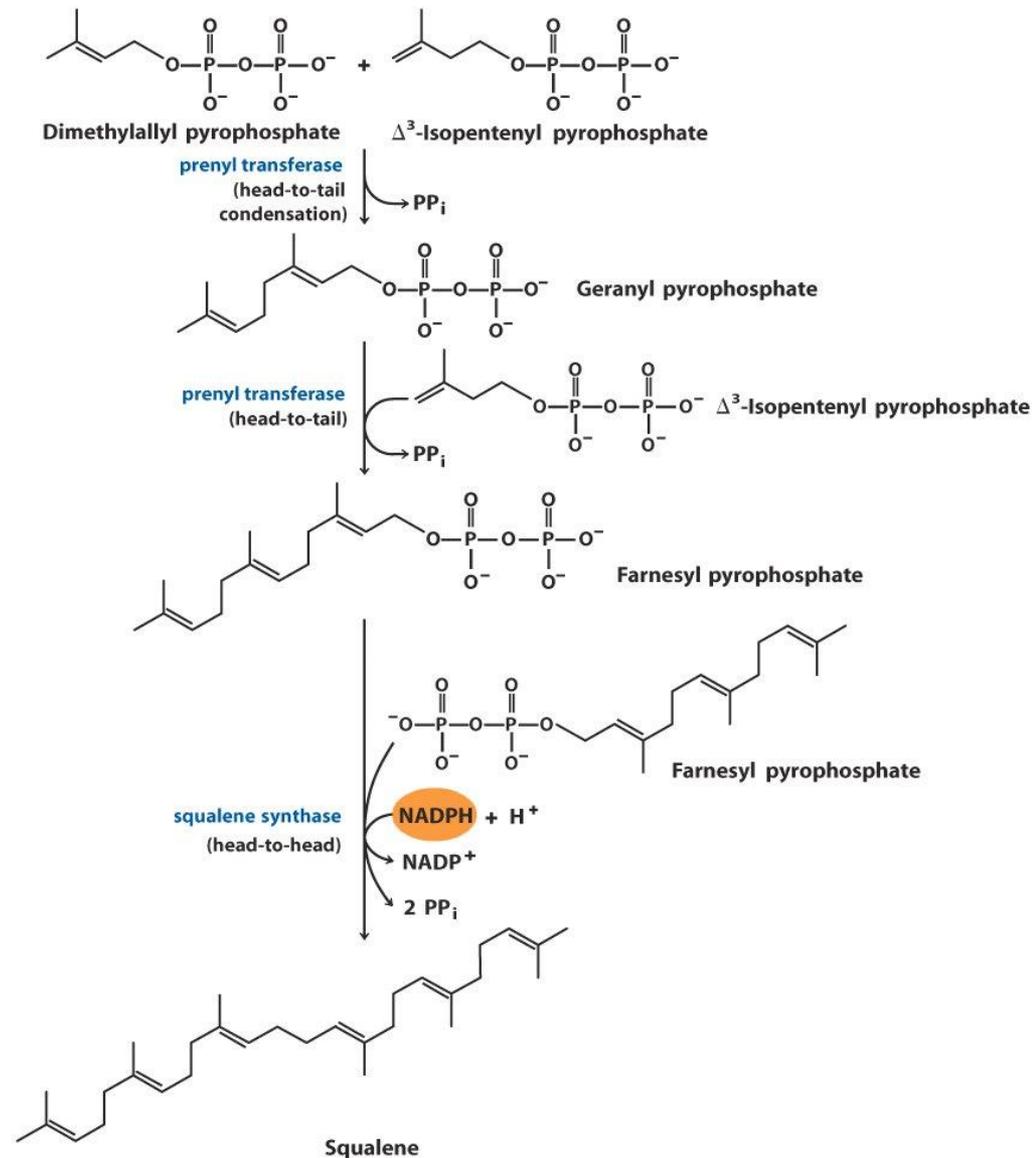
Isoprene

Passo 2:

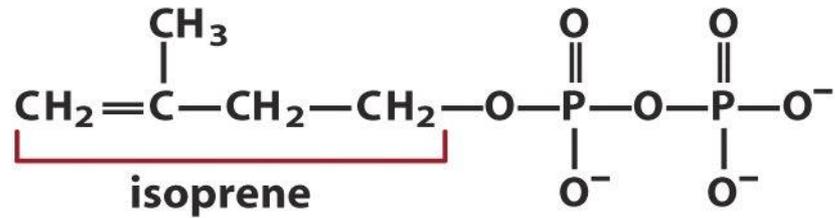
Mevalonato para isoprenos ativados



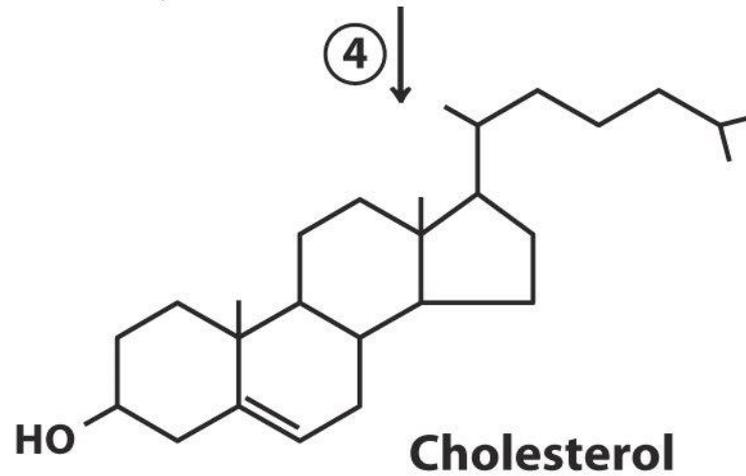
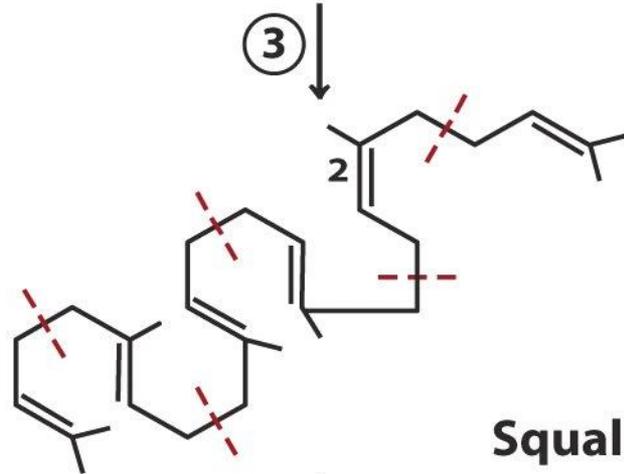
Passo 3:
condensação de três isoprenos
ativados para formação de
farnesil pirofosfato.



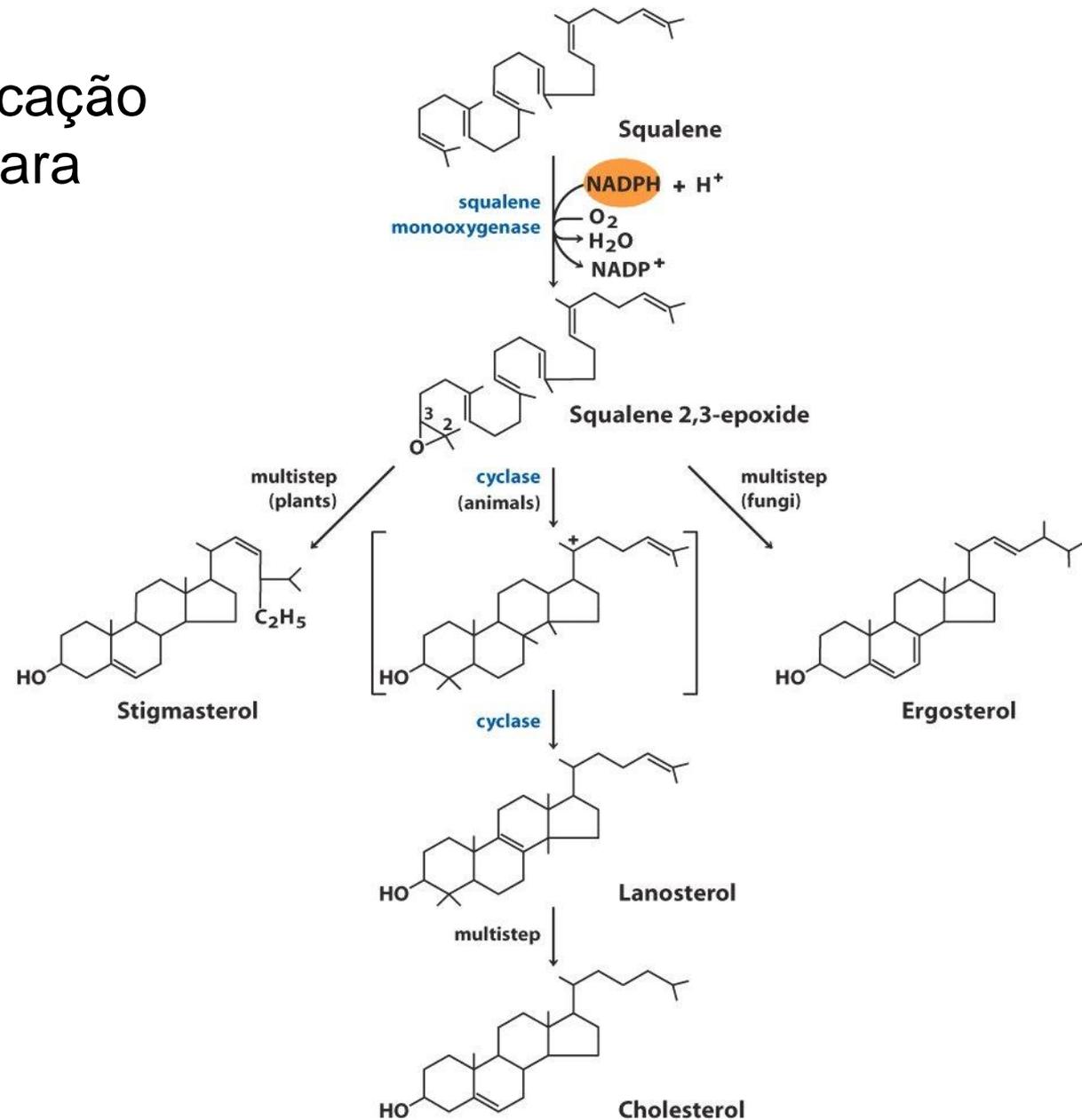
Redução de 2 farnesil
pirofosfatos para formar uma
molécula de esqualeno



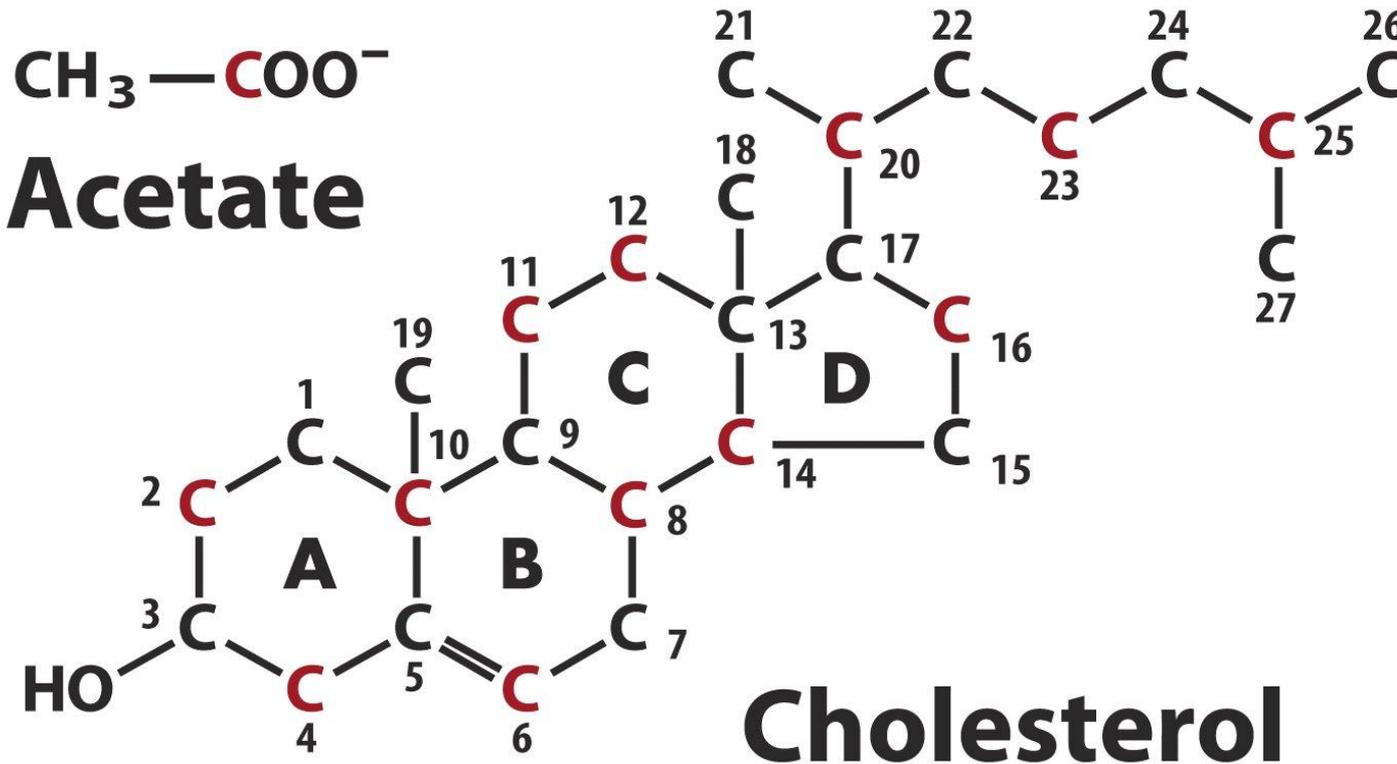
Activated isoprene



Passo 4:
Redução e ciclicação
de esqualeno para
colesterol.

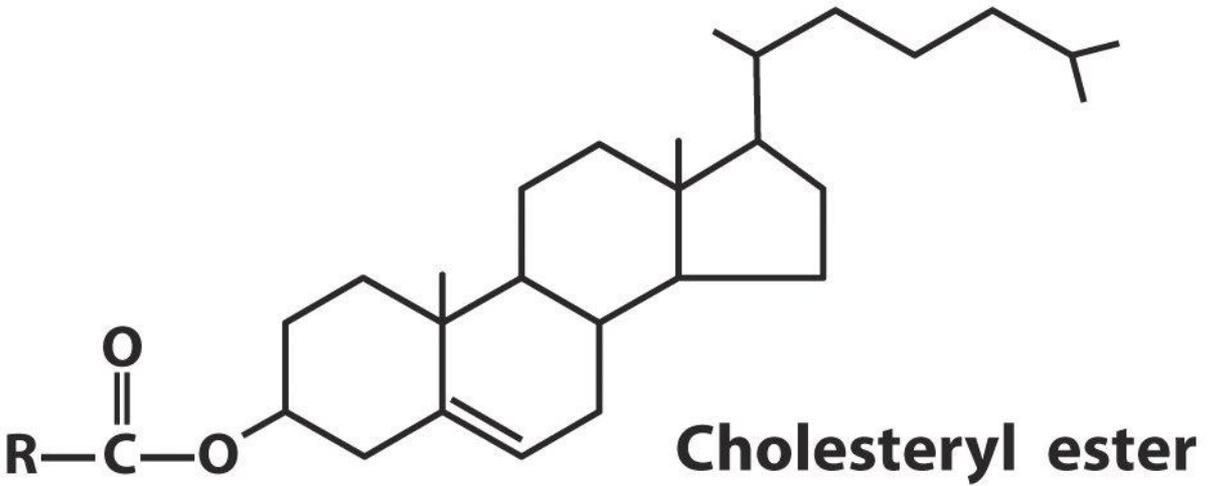
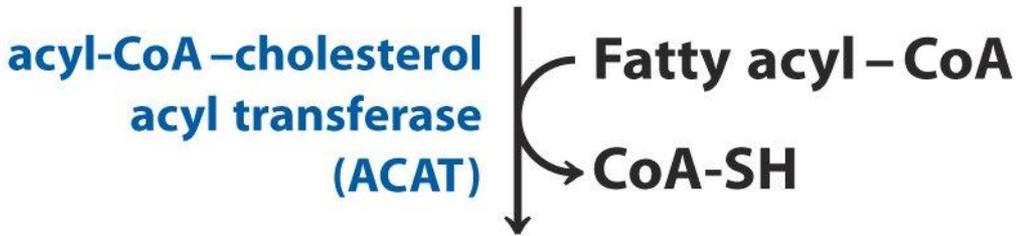
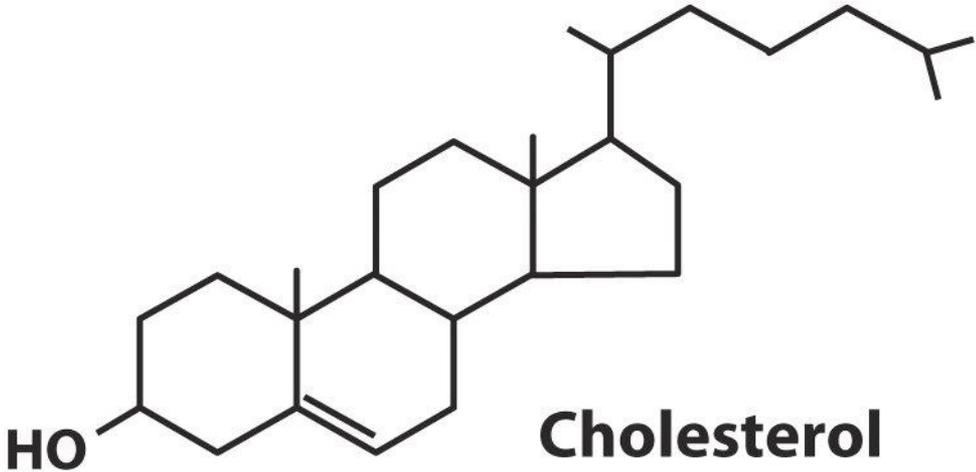


Estrutura do colesterol



- Na bicamada lipídica, o grupo hidroxila é orientado para a fase aquosa.
- Para transporte em lipoproteínas e estocagem, o grupo hidroxila é esterificado a uma molécula de ácidos graxos para aumentar a sua hidrofobicidade.

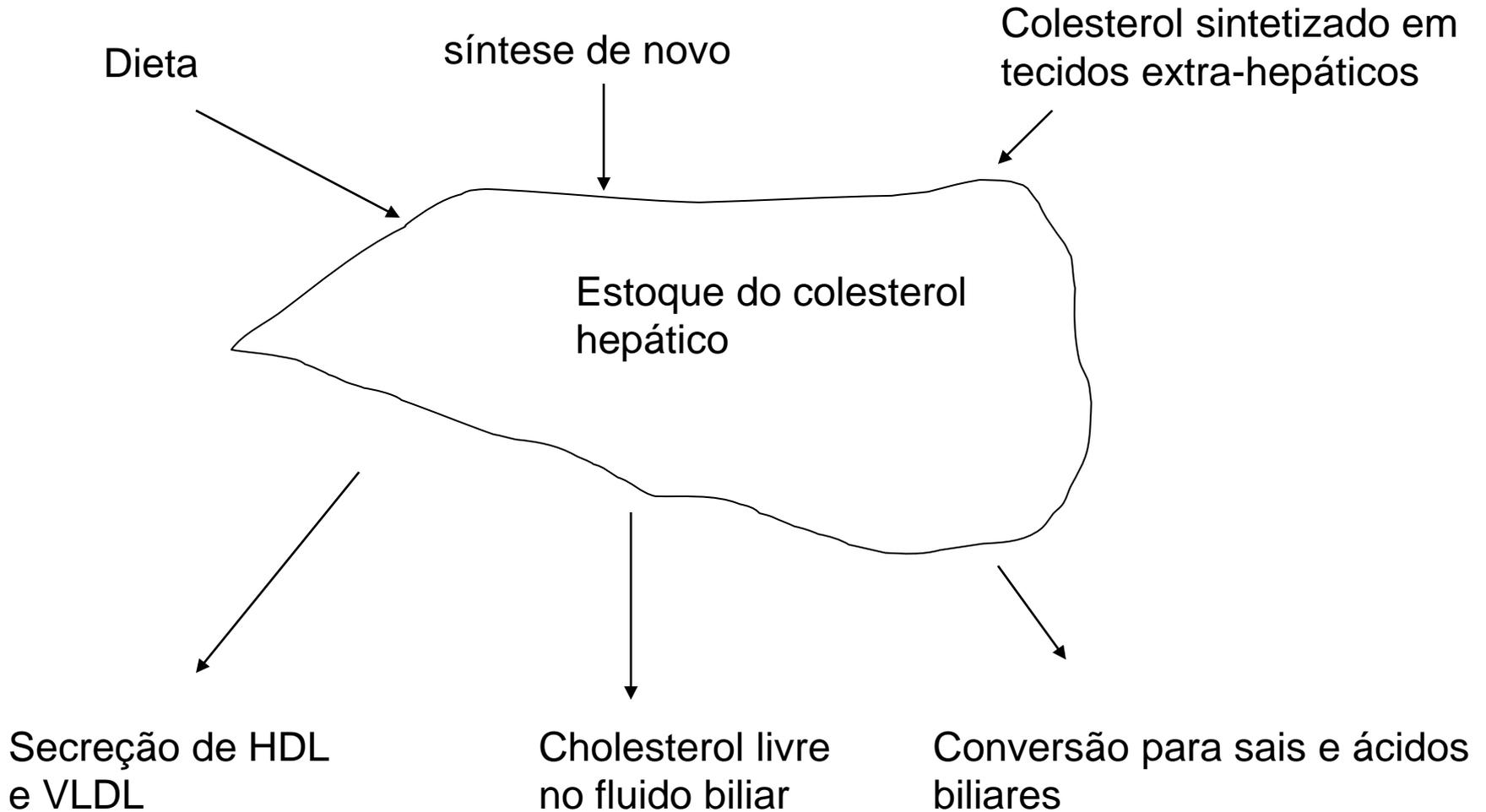
Síntese de ésteres de colesterol



Exportação do Colesterol sintetizado no fígado

- Conversão do colesterol para ácidos biliares seguido de Secreção para lúmen intestinal (com função de emulsificar lipídeos ingeridos com a dieta.)
- Esterificação de colesterol, empacotamento em lipoproteínas e exportação para sangue.

Fontes de colesterol



Digestão de lipídeos

60 - 150 g/dia

Triacilgliceróis (TG) → mais que 90%
Fosfolipídeos (PL)
Glicolipídeos (GL)
Colesterol (C)
Ésteres de colesterol (CE)
Vitaminas lipossolúveis (ADEK)

Boca
Não ocorre

No adulto um vestígio de lipases resistentes ao pH ácido hidrolisa triacilgliceróis em pequeníssima qtd.
No estômago dos recém nascidos, graças ao pH neutro, ocorre digestão de lipídeos.

Estômago

Vesícula biliar

Armazenamento e secreção da bile.

Secreção de dois tipos "suco pancreático".

Pâncreas

Intestino delgado

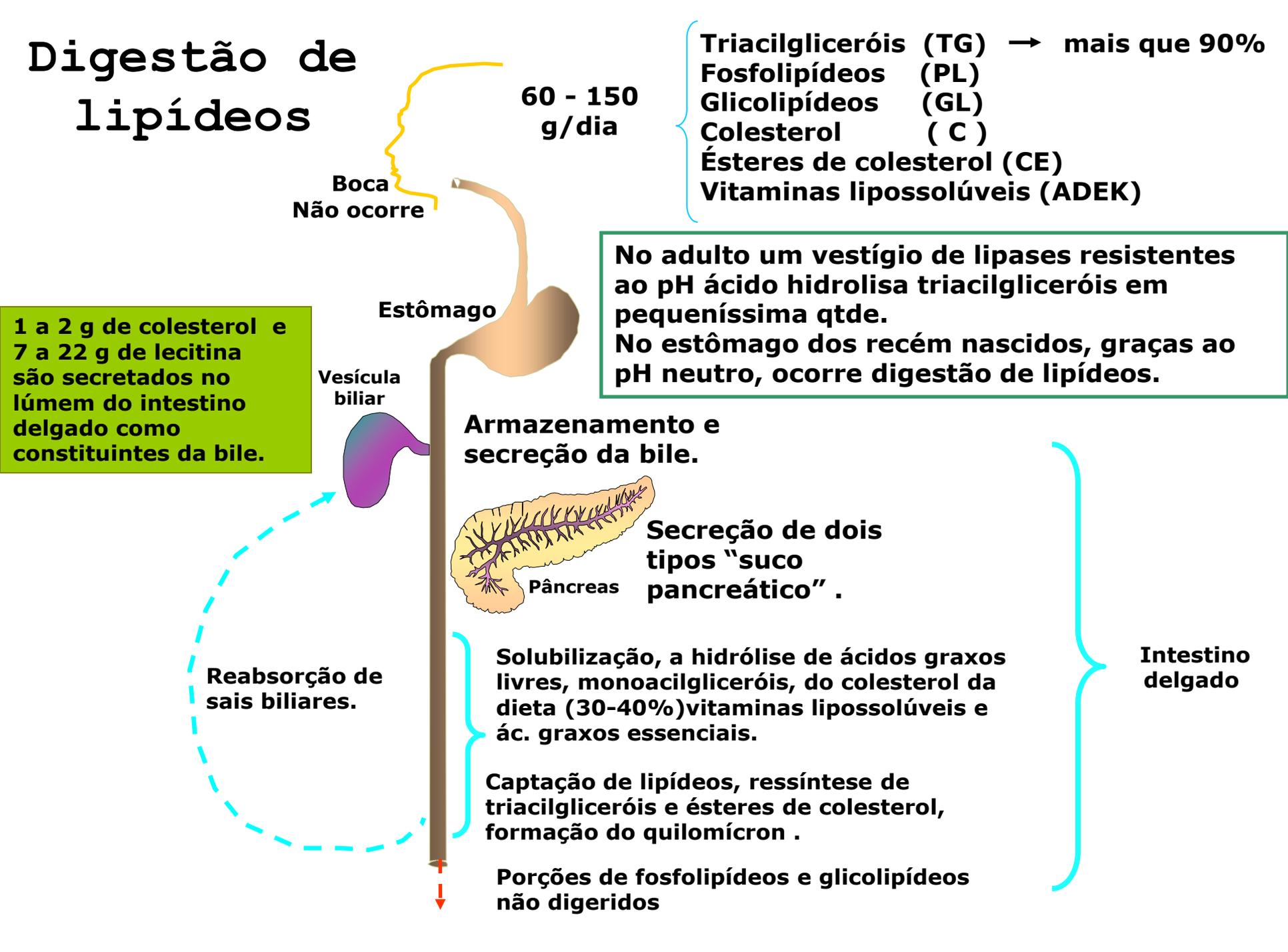
Solubilização, a hidrólise de ácidos graxos livres, monoacilgliceróis, do colesterol da dieta (30-40%) vitaminas lipossolúveis e ác. graxos essenciais.

Captação de lipídeos, ressíntese de triacilgliceróis e ésteres de colesterol, formação do quilomícron .

Porções de fosfolipídeos e glicolipídeos não digeridos

Reabsorção de sais biliares.

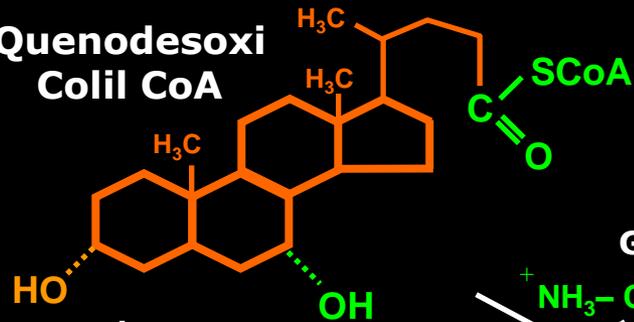
1 a 2 g de colesterol e 7 a 22 g de lecitina são secretados no lúmem do intestino delgado como constituintes da bile.



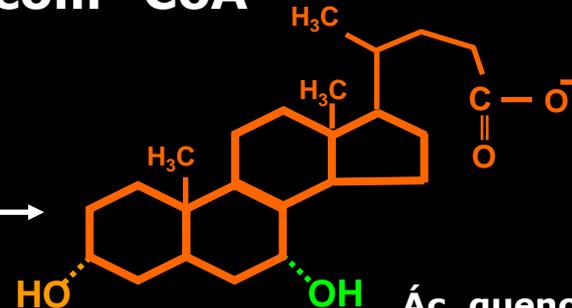
Fígado

Sais biliares derivados do quenodesoxicolil -CoA

Quenodesoxi
Colil CoA

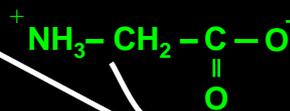


CoASH

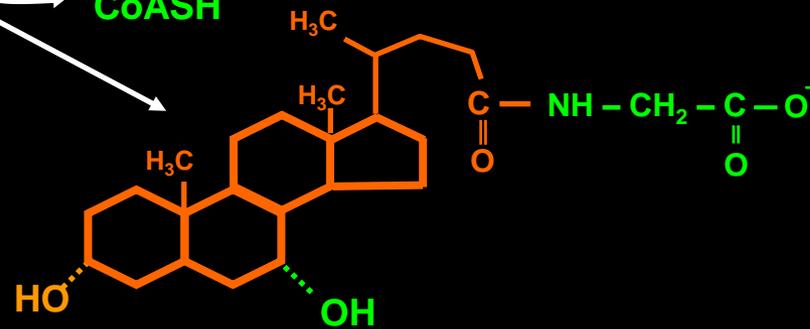


Ác. quenodesoxicólico
ác. biliar primário

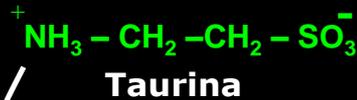
Glicina



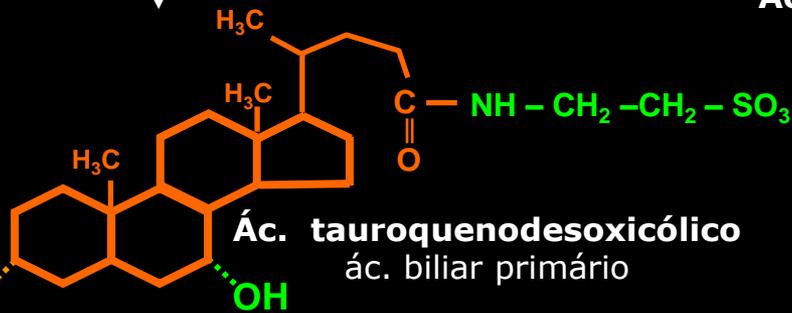
CoASH



Ác. glicoquenodesoxicólico
ác. biliar primário



CoASH



Ác. tauroquenodesoxicólico
ác. biliar primário

Ácido litocólico
ác. biliar secundário



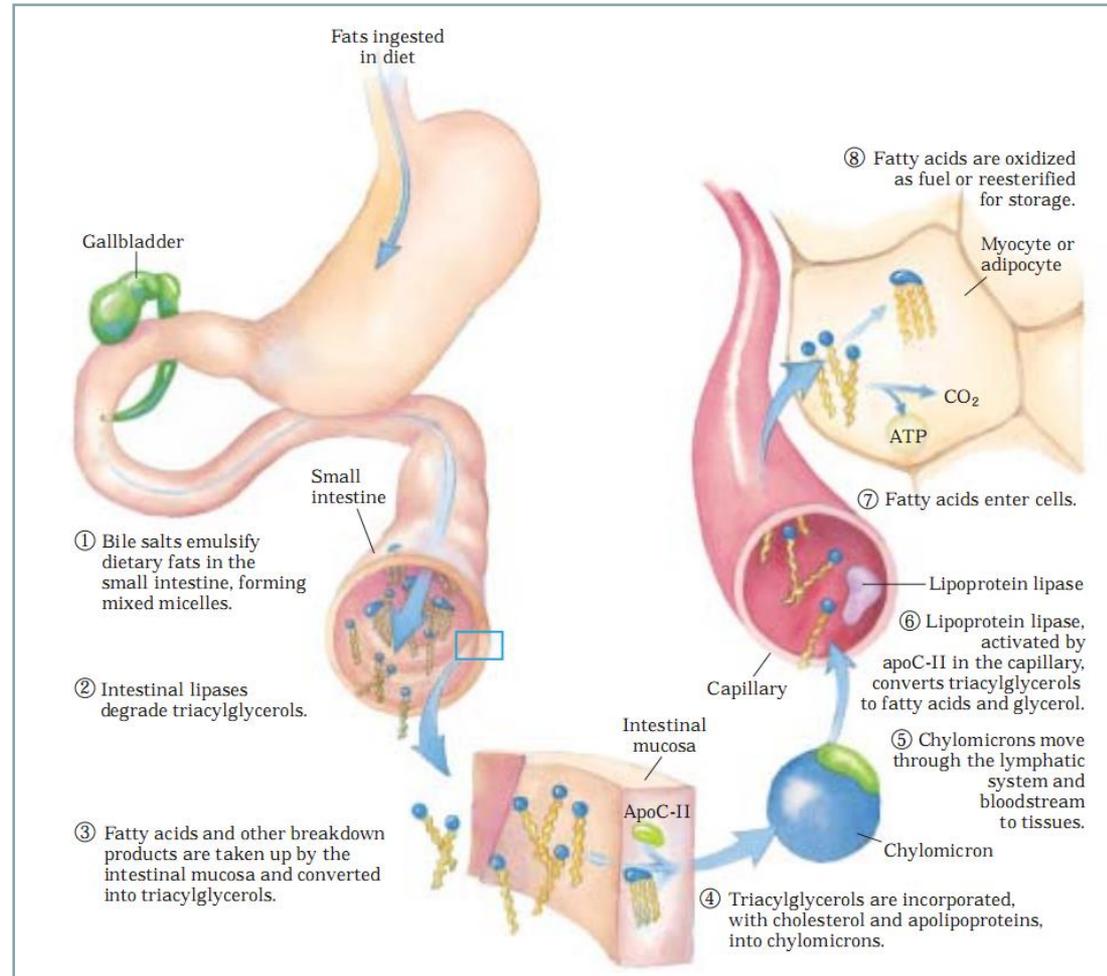
Intestino

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.

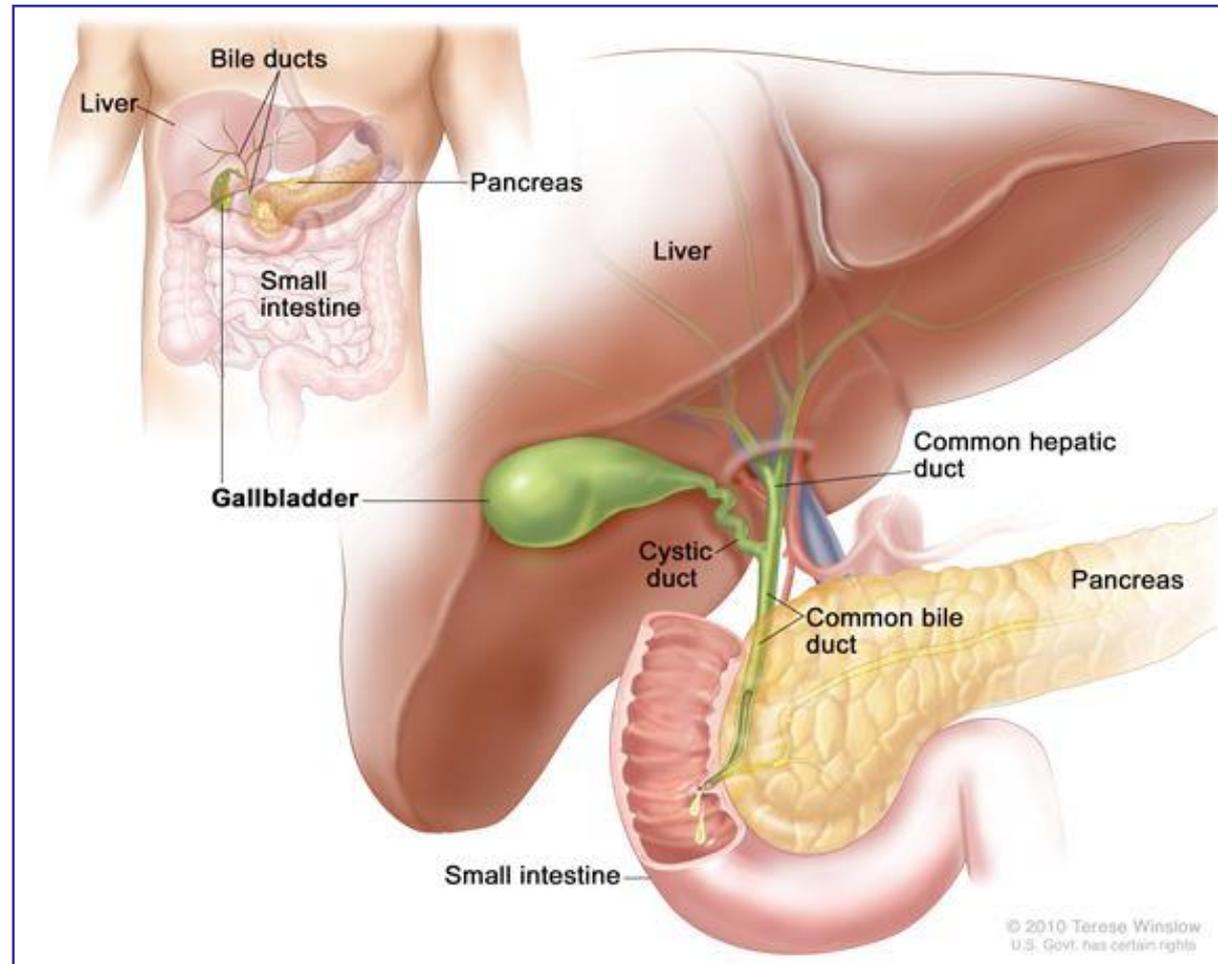
Absorção de ácidos graxos na alimentação

- 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.



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.

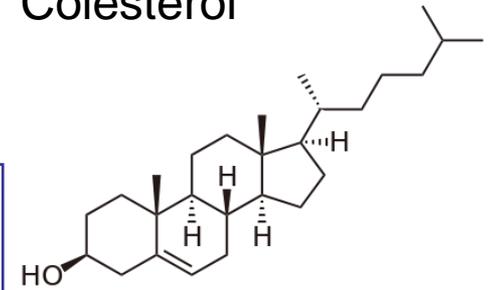


Os ácidos biliares

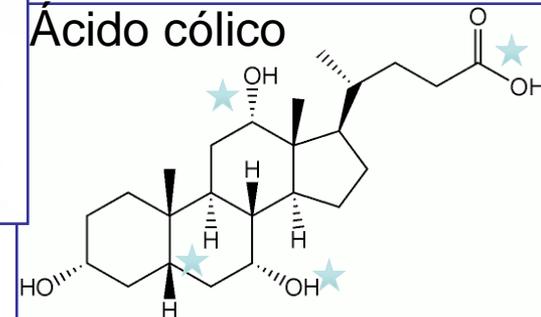
- As gorduras são insolúveis.
- Para que elas sejam devidamente processadas pelo organismo, elas precisam, primeiro, serem solubilizadas.
- Esta é a função dos sais biliares, eles funcionam como um "detergente" natural.
- Os sais biliares são derivados do colesterol.
- O colesterol é primeiro modificado 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 taurocólico, glicocólico, deoxicólico, etc).
- Os sais biliares são, também, uma importante forma de eliminação de colesterol pelo organismo.



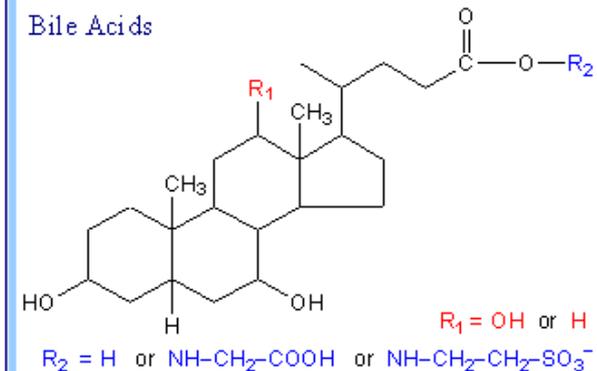
Colesterol



Ácido cólico

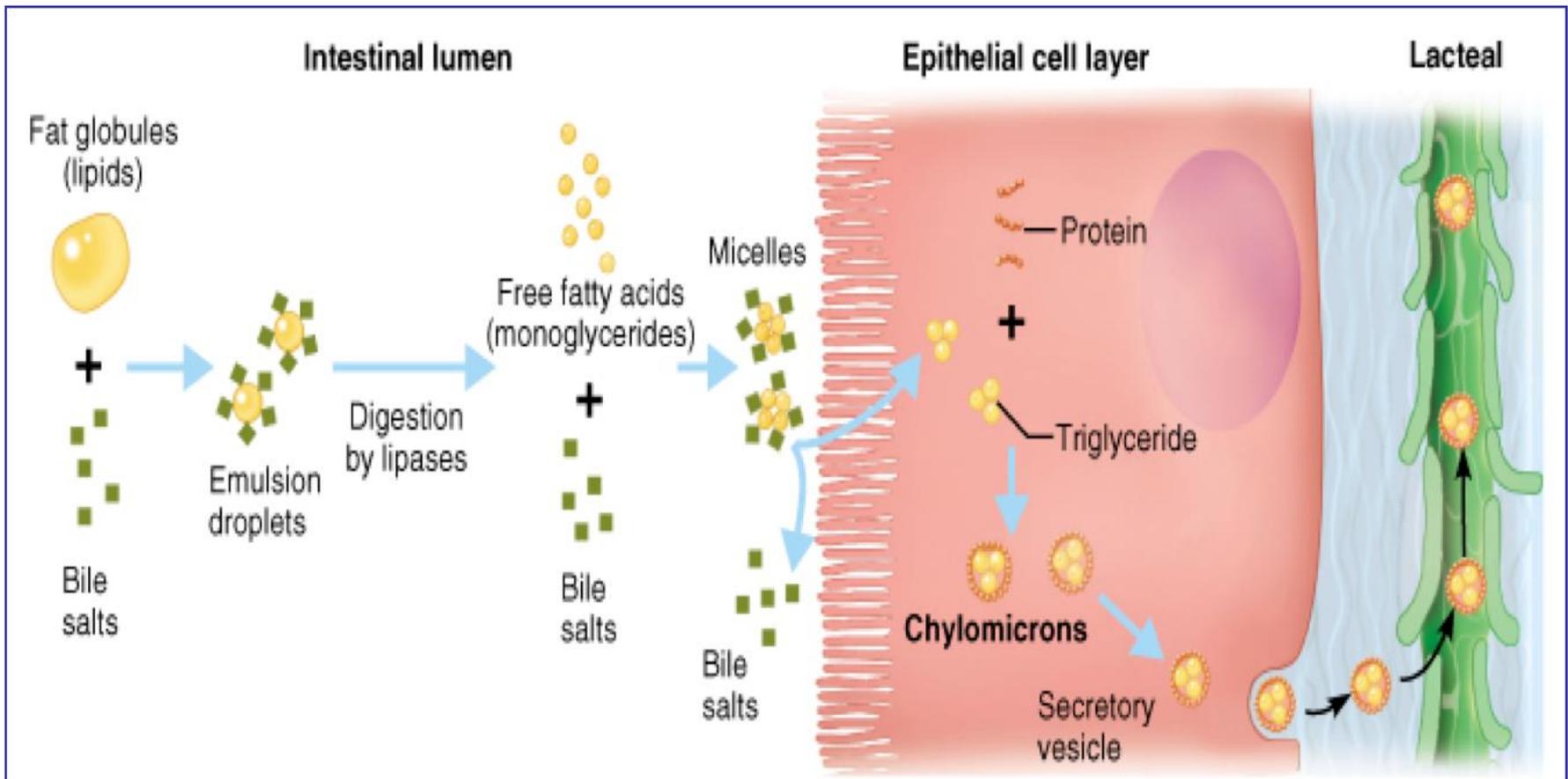


Bile Acids



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.
- Estes podem então atravessar a membrana das células epiteliais do intestino, onde são novamente esterificados em triacilglicerol e incorporados nos **QUILOMICRONS**.



Absorção de ácidos graxos na alimentação

No intestino, os triacilgliceróis são convertidos pela ação de enzimas solúveis **lipases** em diacilgliceróis, monoacilgliceróis e ácidos graxos livres.

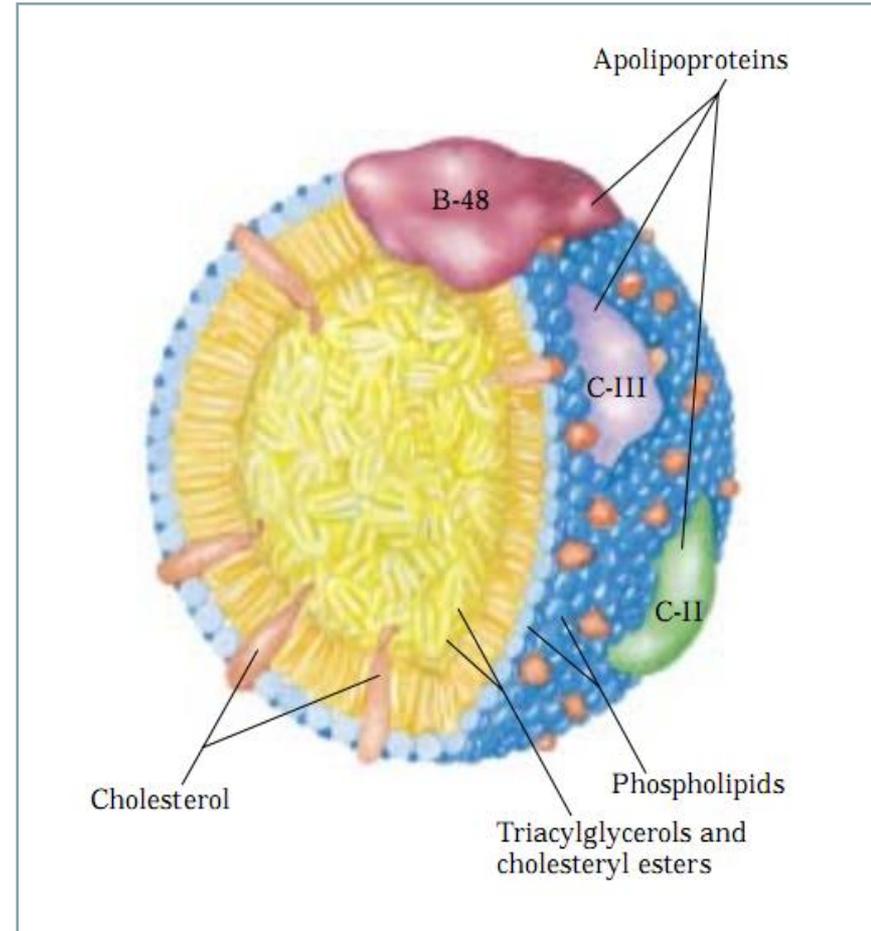
As lipases são produzida no pâncreas e secretadas no duodeno, juntamente com a bile.

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.



Classes of Lipoproteínas

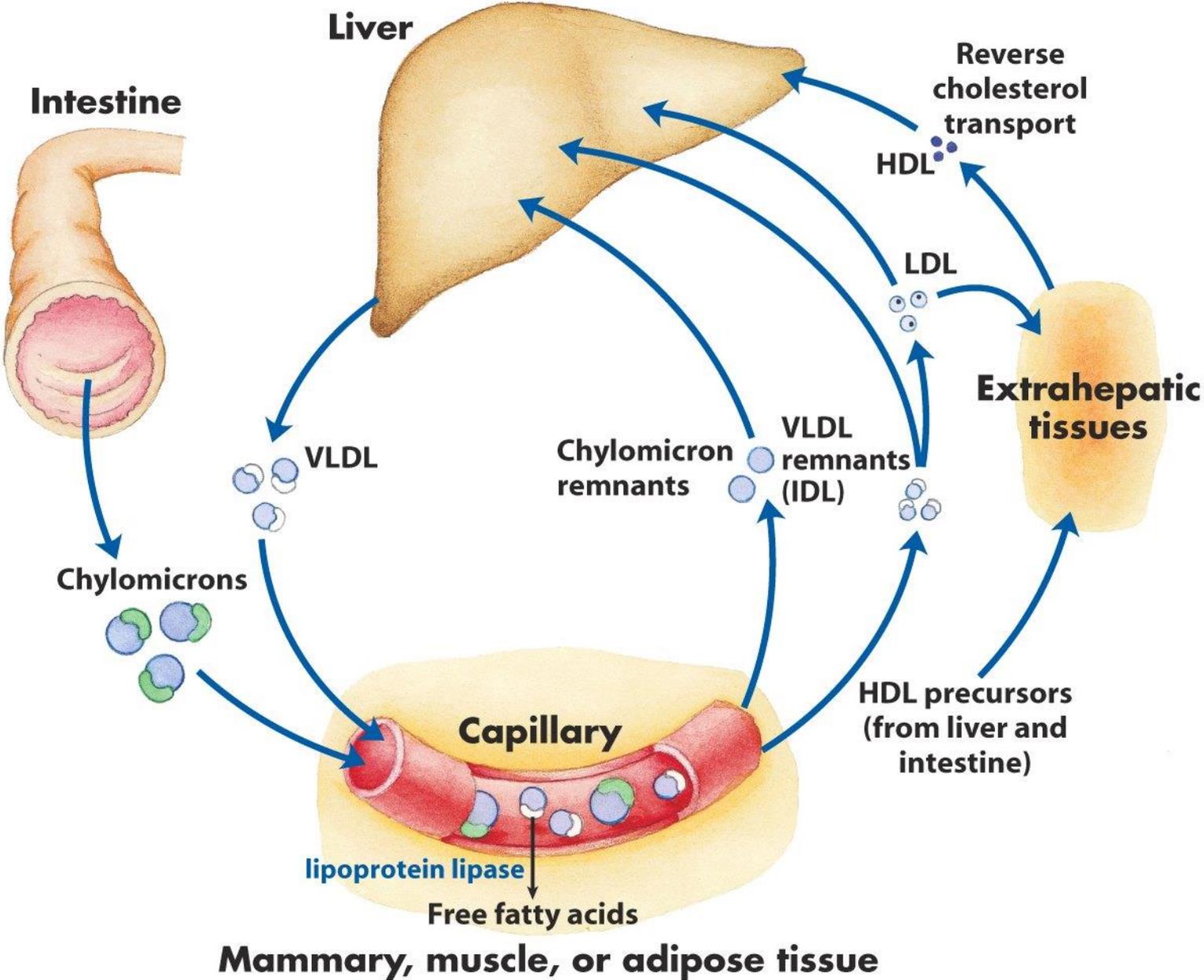
TABLE 21-2 Major Classes of Human Plasma Lipoproteins: Some Properties

<i>Lipoprotein</i>	<i>Density (g/mL)</i>	<i>Composition (wt %)</i>				
		<i>Protein</i>	<i>Phospholipids</i>	<i>Free cholesterol</i>	<i>Cholesteryl esters</i>	<i>Triacylglycerols</i>
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

Source: Modified from Kritchevsky, D. (1986) Atherosclerosis and nutrition. *Nutr. Int.* **2**, 290-297.

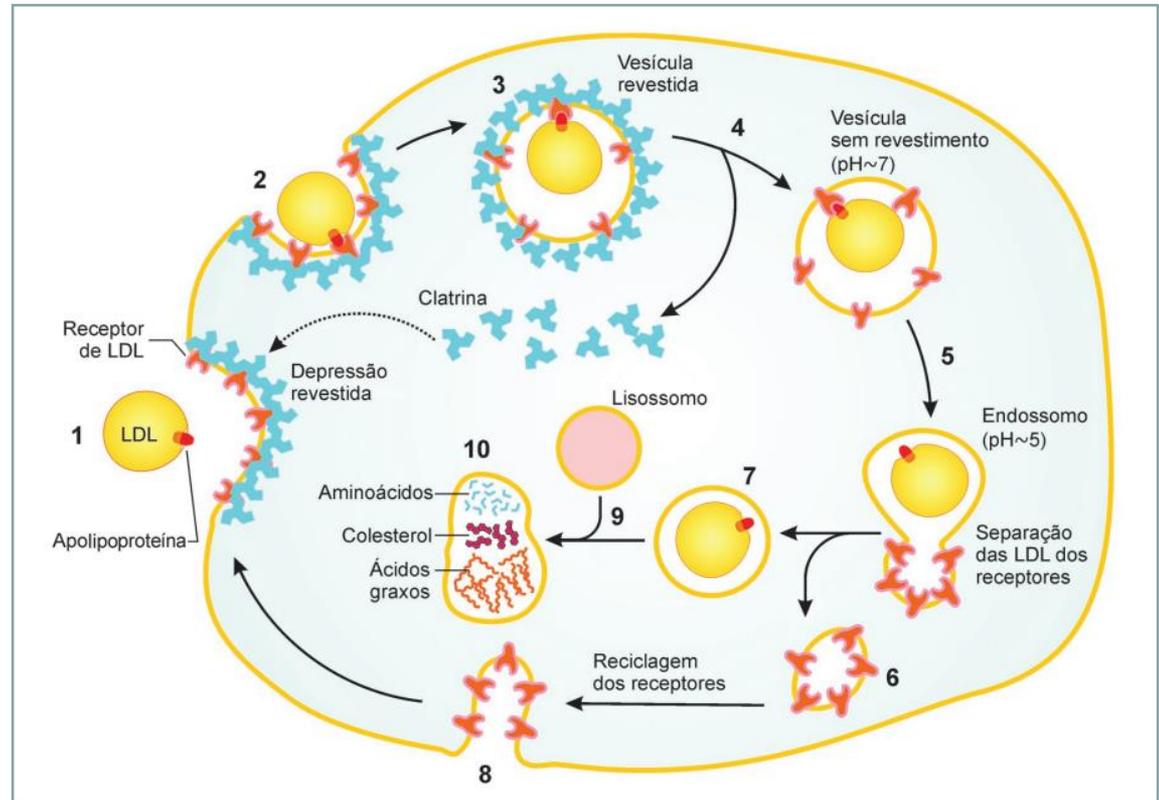
- Triacilgliceróis, ácidos graxos e colesterol são transportados no sangue por lipoproteínas plasmáticas.
- Estas lipoproteínas ajudam a determinar o destino da gordura transportada.
- Por exemplo, a Apolipoproteína C-II (ApoC-II) liga-se e ativa lipases encontradas nos vasos sanguíneos da mama, tecido 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.

Colesterol "mau" versus cholesterol "bom"

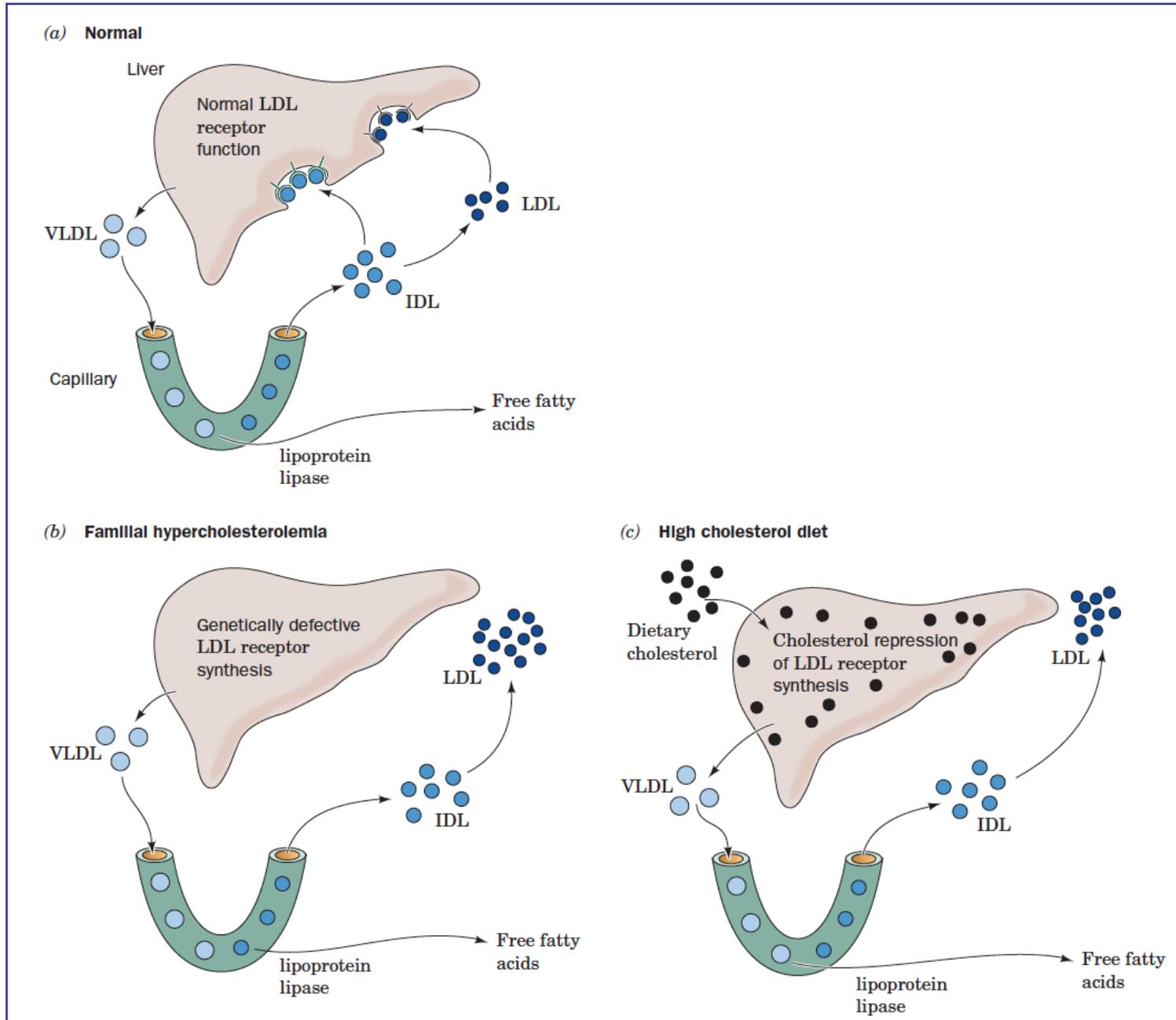


Colesterol e o transporte de lipídios.

- 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.

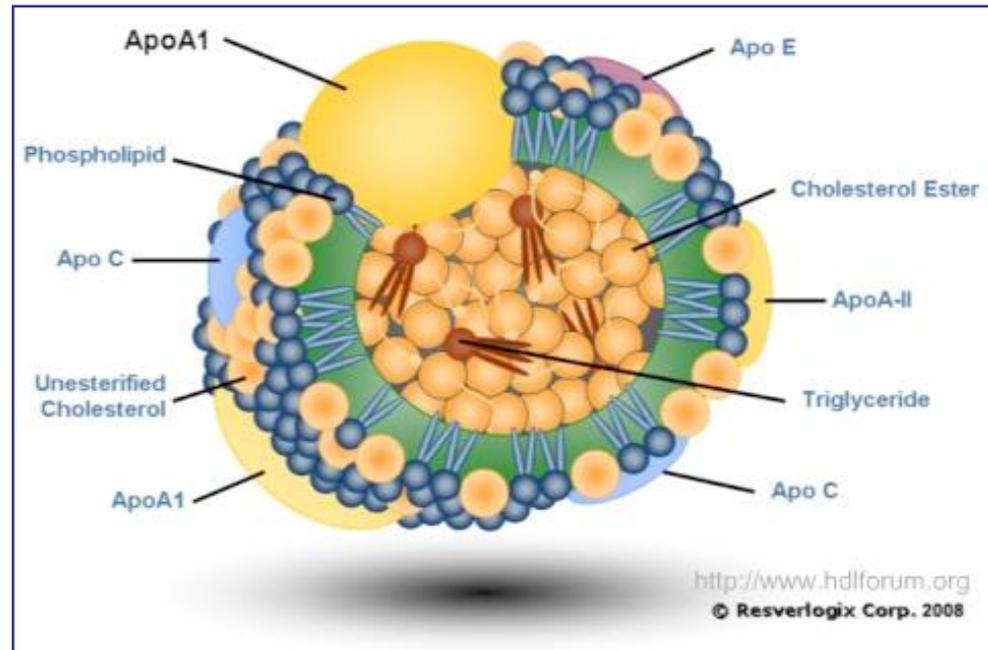


Colesterol e saúde



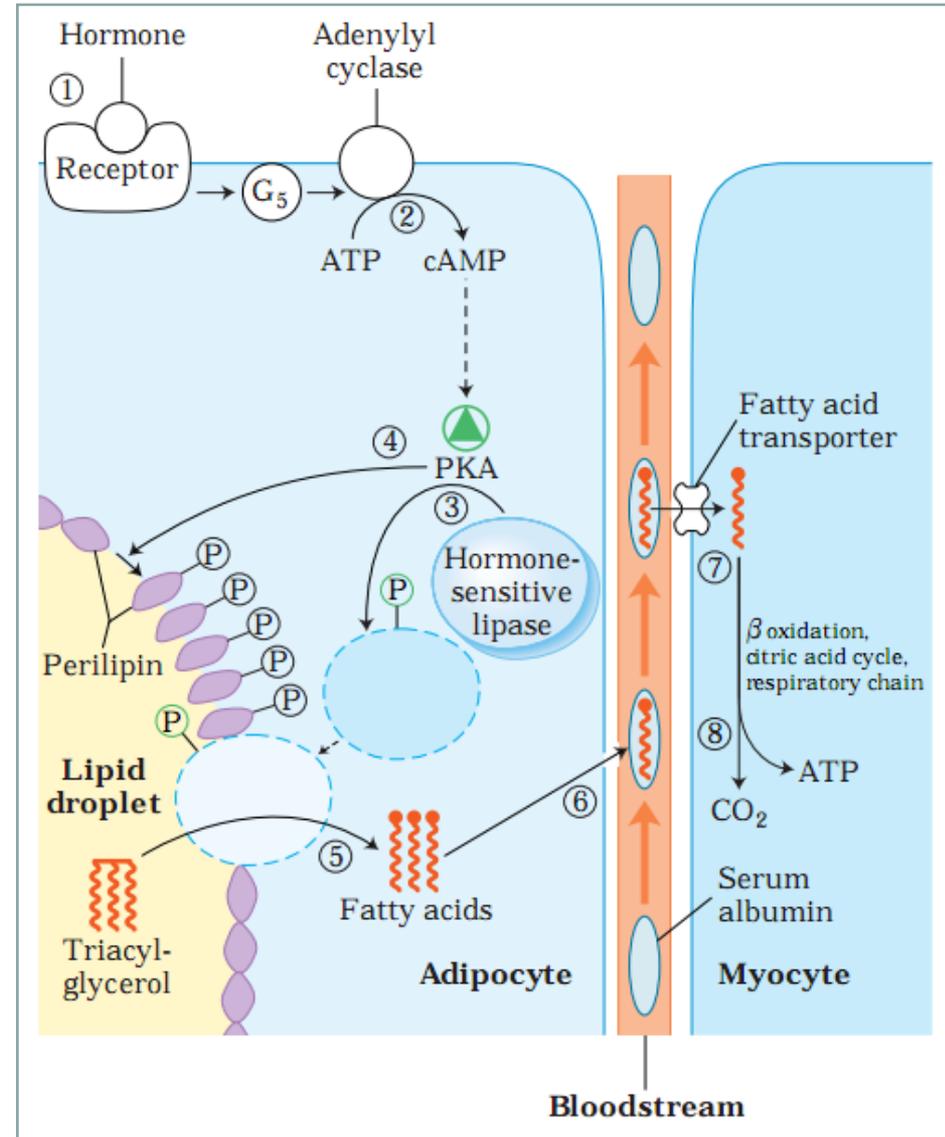
O colesterol do HDL fica "escondido"

- O éster de colesterol é mais hidrofóbico e se esconde dentro da partícula de HDL.
- O HDL é removido da circulação sanguínea 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.



Análises clínicas: 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

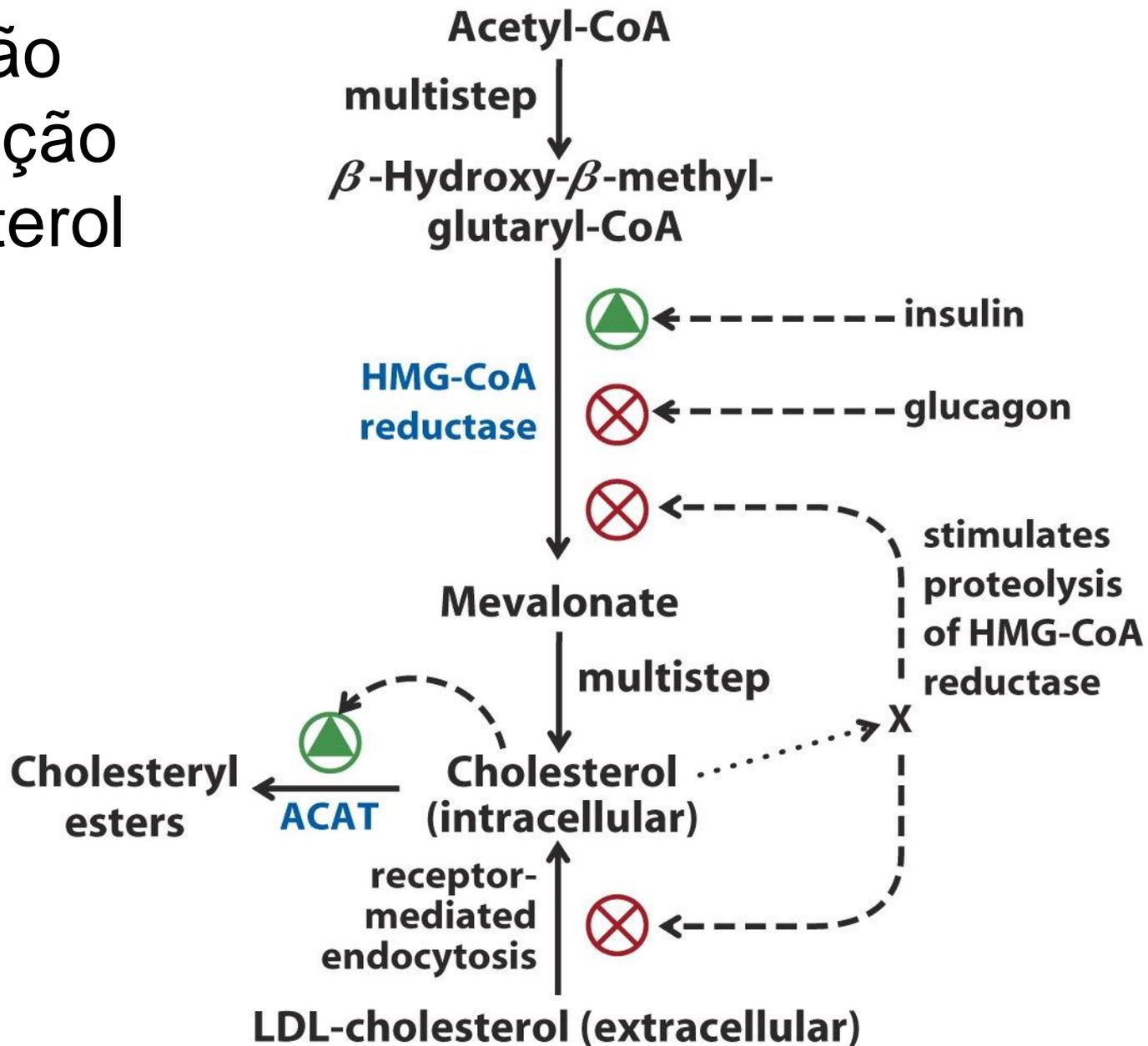
HDL: superior a 60 mg/dL

Triglicérides: inferior a 150 mg/dL

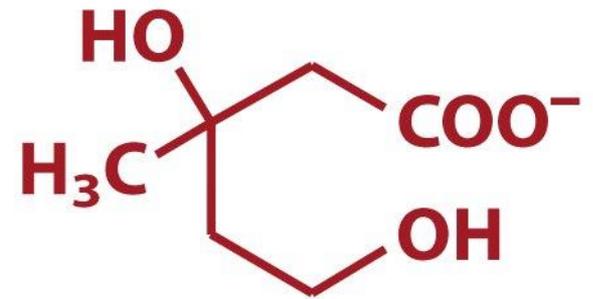
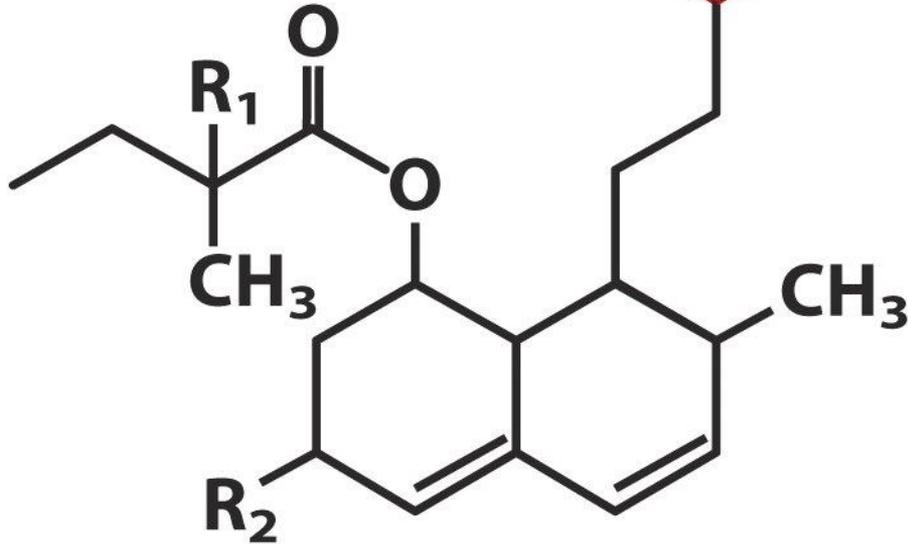
Número de fatores de risco	Limiar para início de dieta		Limiar para início de Jejum	
	Colesterol*		Colesterol*	
	Total	LDL	Total	LDL
0 a 1	240	160	275	190
Igual ou maior que 2	200	130	240	160
Portador de doença cardiovascular	160	100	200	13



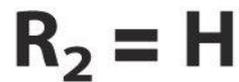
Regulação da produção de colesterol



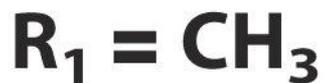
Inibidores da
HMG-CoA
Reductase



Mevalonate



Compactin



Simvastatin (Zocor)



Pravastatin (Pravachol)



Lovastatin (Mevacor)

A

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.

| 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.

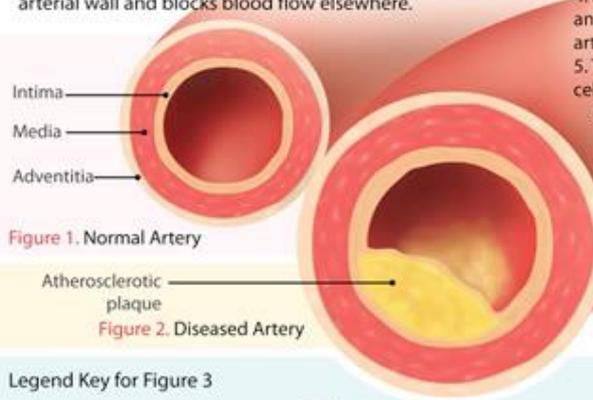


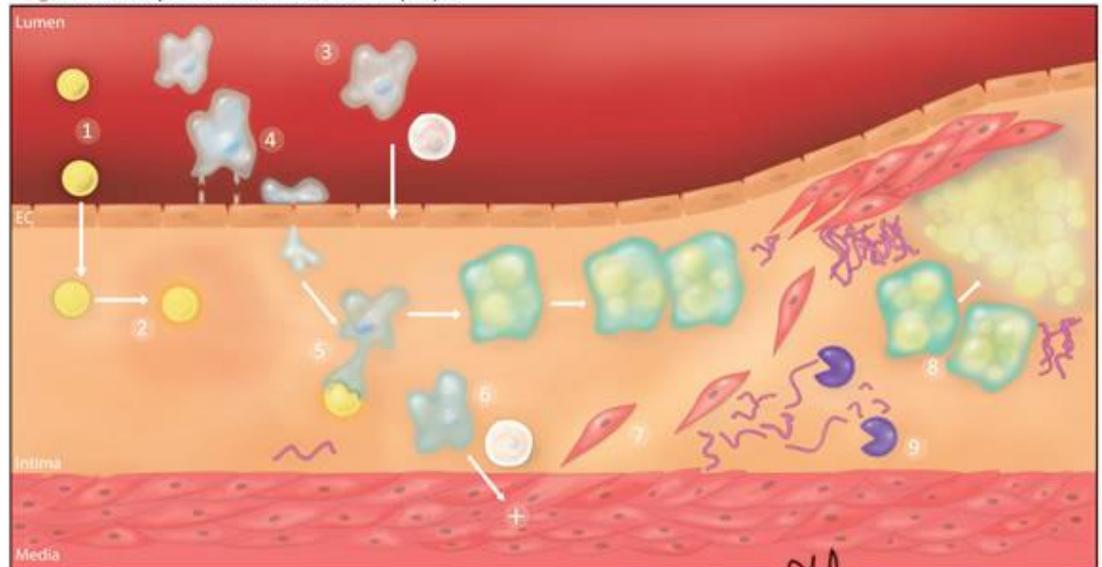
Figure 1. Normal Artery

Atherosclerotic plaque
Figure 2. Diseased Artery

Legend Key for Figure 3



Figure 3. Development of the Atherosclerotic plaque



- 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.

Doenças relacionadas a acúmulo de colesterol e lipídeos

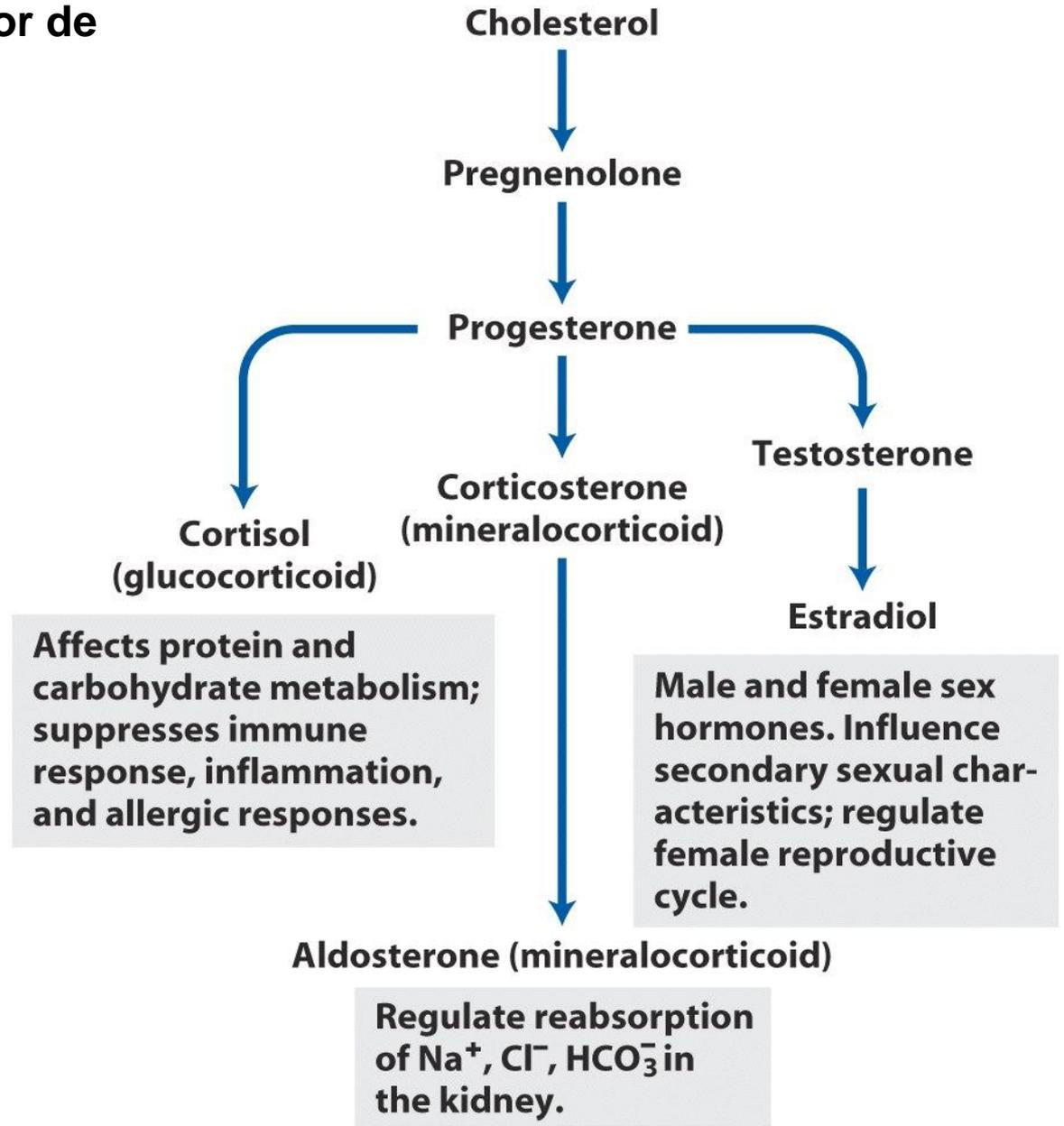
Hipercolesterolemia familiar

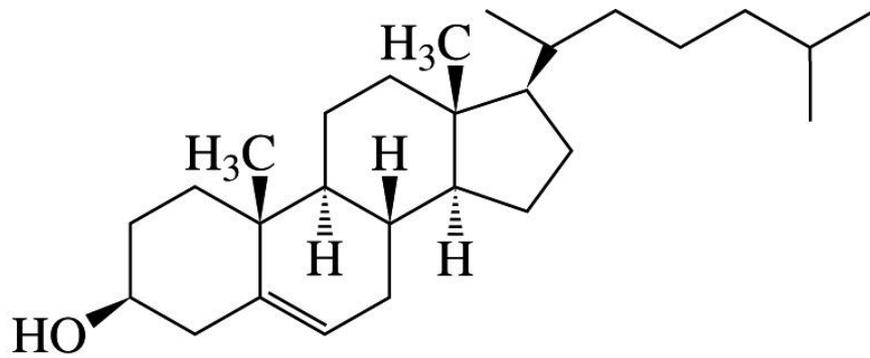
- Defeito genético atrapalha a incorporação de LDL em células, resultando em acumulação de colesterol no sangue.
 - Homozigotos: 680 mg/dL (aterosclerosis na infância)
 - Heterozigotos: 300 mg/dL (aterosclerosis no adulto)
 - Nível normal: 175 mg/dL
- Tratado com inibidores de biossíntese de colesterol..

Hiperlipidemia tipo 1

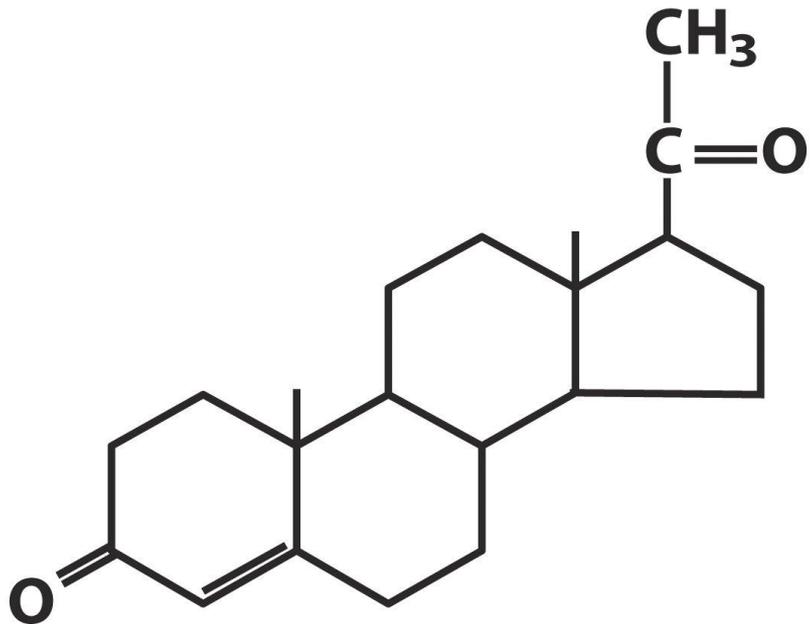
- Concentrações elevadas de quilomícrons.
- Devido defeitos do reconhecimento quilomícrons e célula alvo ou defeitos na lipoproteína lipase
- Sintomas:
 - Triacilglicerol no plasma > 1000 mg/dL
 - Xantomas eruptivo e pancreatite

Colesterol como precursor de hormônios esteroides

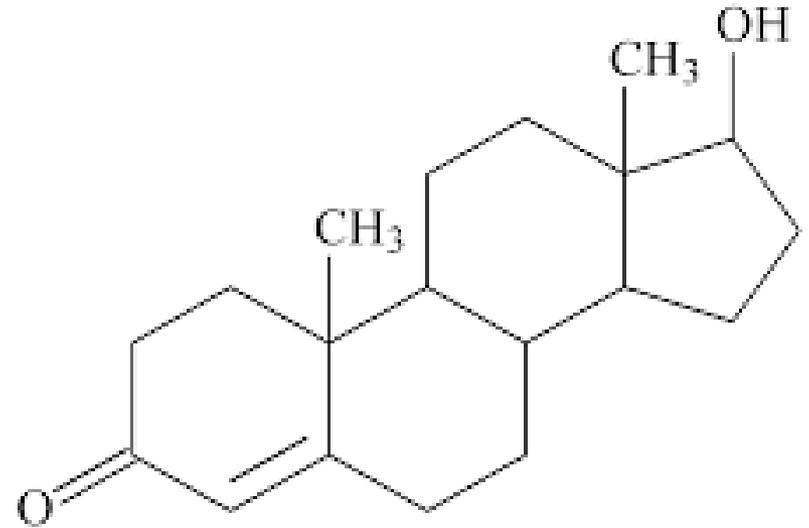




cholesterol

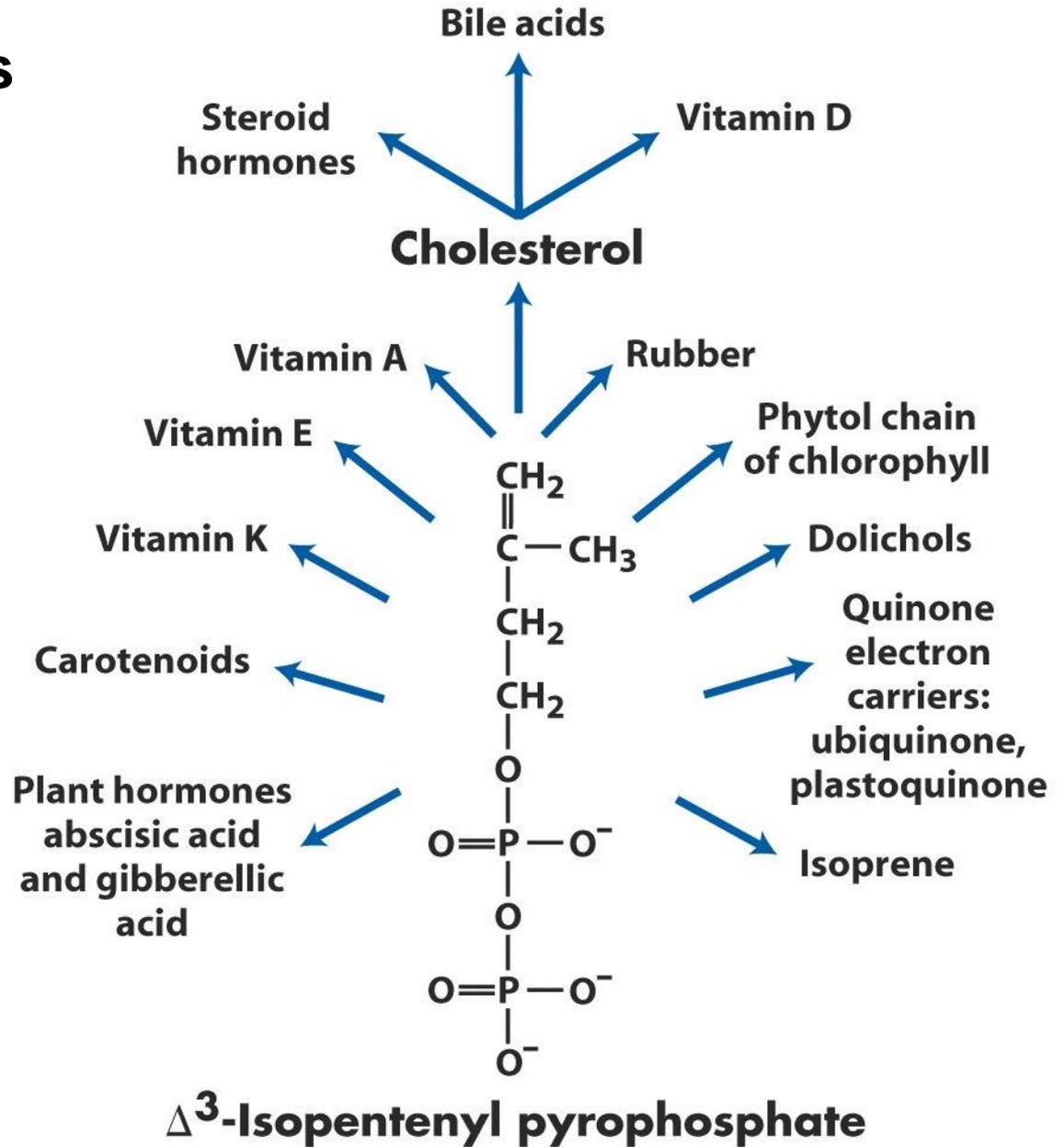


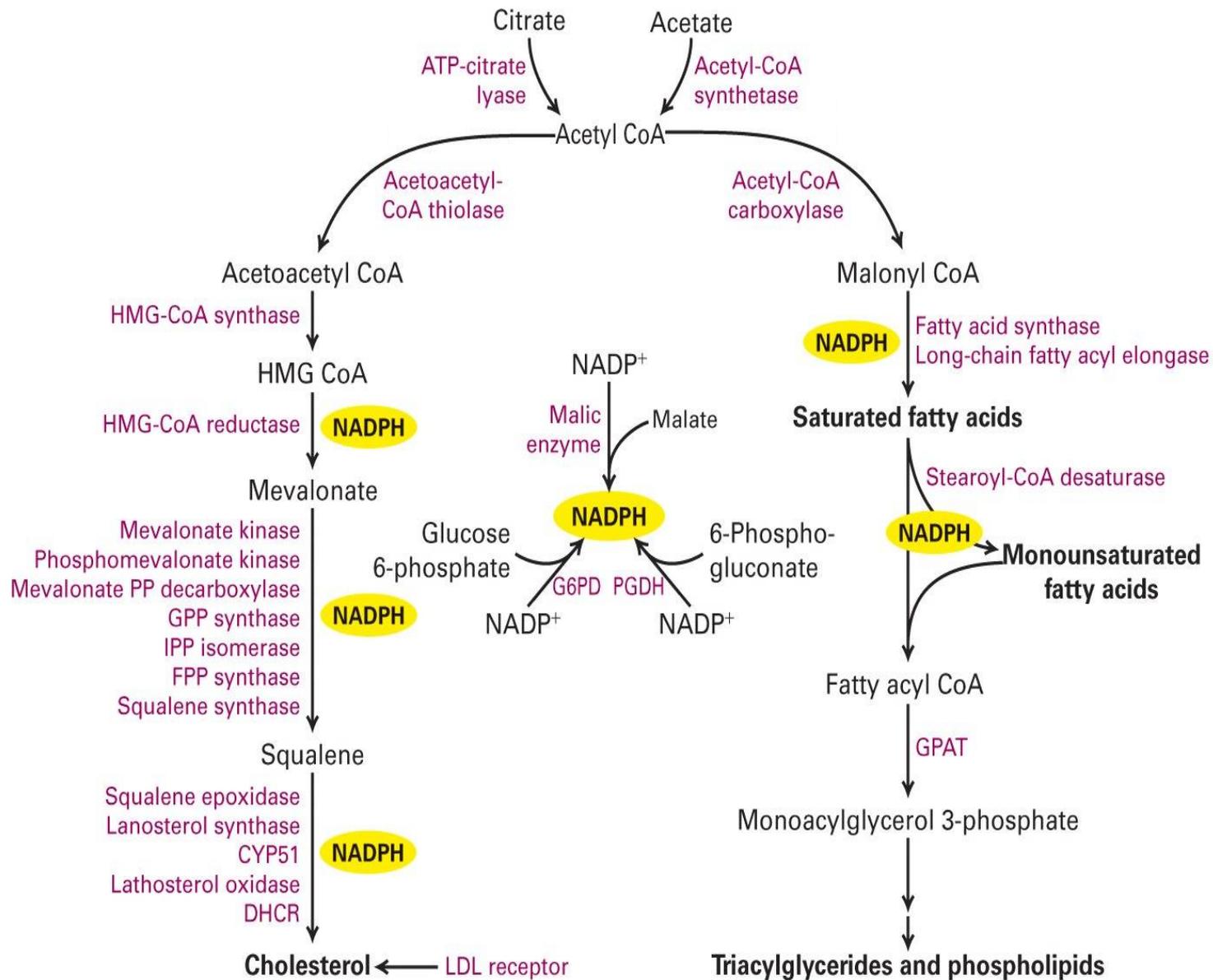
Progesterone



testosterona

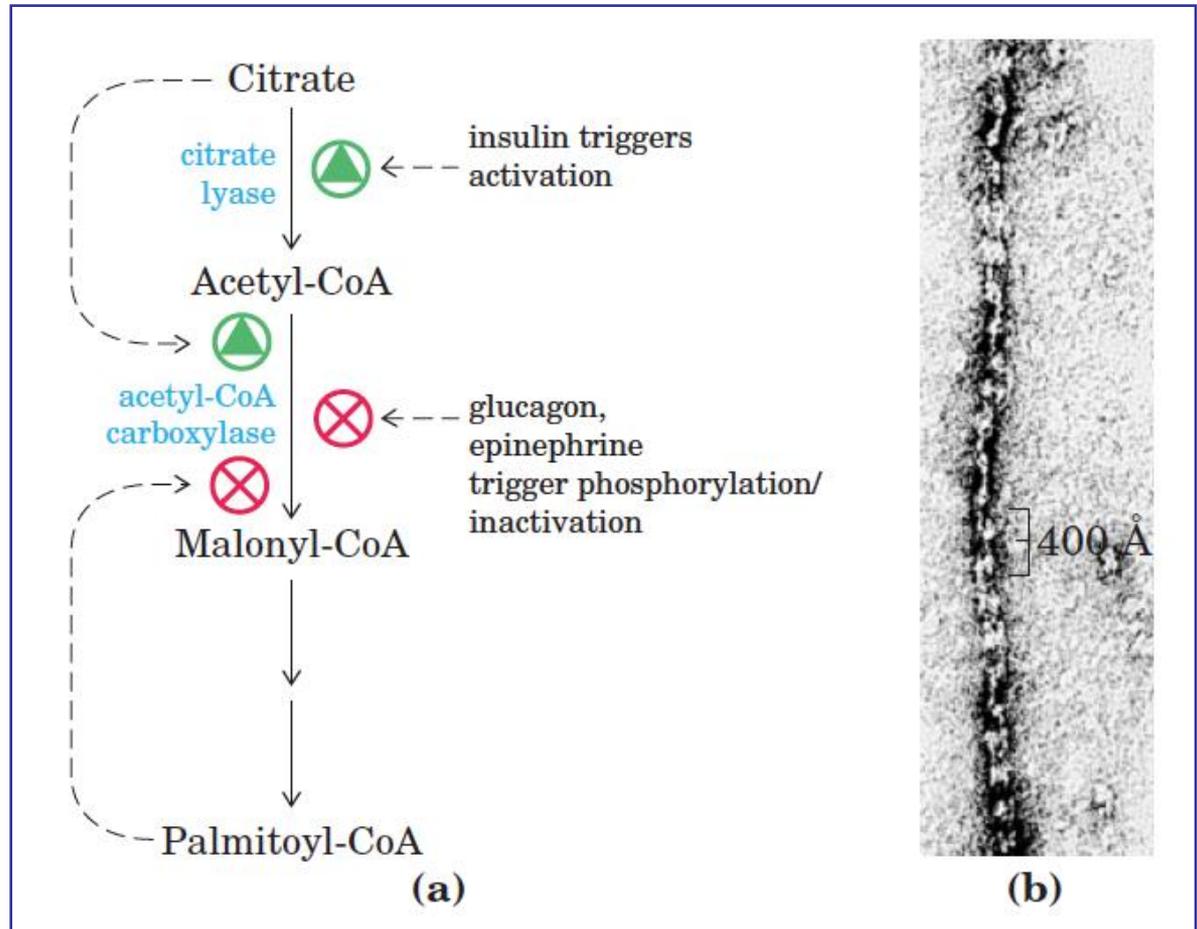
Produtos naturais derivados de isopreno ativado





Regulação da degradação e síntese de ácidos graxos

- Quando uma célula ou organismo tem energia e metabólitos suficientes para sua demanda, o excesso é convertido em gordura para armazenamento.
- A enzima Acetil-CoA carboxilase é o principal centro regulatório do processo.
- A síntese e degradação são controladas pelos substratos e produtos e por regulação hormonal.



Regulação da degradação e síntese de ácidos graxos

- A mobilização da reserva de triacilgliceróis dos adipócitos depende, principalmente, dos hormônios glucagon (glicemia) e epinefrina (exercício).
- A insulina, liberada quando há excesso de glicose no sangue, tem efeito oposto, desativando a lipase e inibindo a liberação dos ácidos graxos.
- Quando há excesso de energia proveniente da oxidação da glicose, o acúmulo de citrato ativa a Acetil-CoA carboxilase, aumentando a oferta de Malonil-CoA.
- A Acetil-CoA carboxilase é uma enzima central na regulação da síntese de ácidos graxos: ativada por citrato e inibida pelo produto (Palmitoil-CoA).
- A β -oxidação (ciclo de Lynen) não sofre regulação alosterica mas é controlada pela oferta dos metabolitos (Acetil-CoA) e cofatores (NAD⁺ e FAD⁺).
- O acúmulo de Malonil-CoA inibe o transportador de grupos acil para a mitocôndria (a Carnitina acil transferase), inibindo a degradação de ácidos graxos.

