

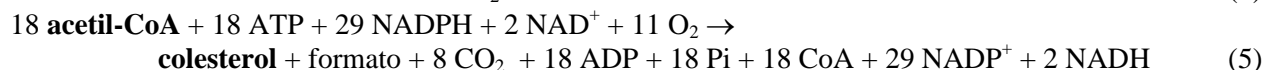
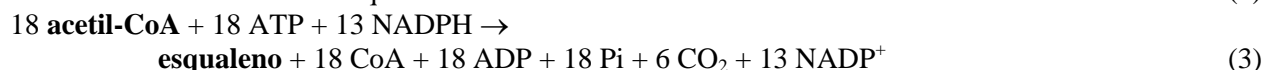
Metabolismo do colesterol e ácidos biliares

- 1- O **colesterol** é uma substância cuja estrutura contém um núcleo **ciclo-pentano-peridro-fenantreno hidroxilado em C3**, uma dupla ligação em C5 e uma cadeia alifática ramificada com 8 carbonos em C17. No total são 27 carbonos.
- 2- Embora a concentração de colesterol plasmático (maioritariamente ligado às LDL) esteja positivamente correlacionada com aterosclerose e infarto de miocárdio precoce, o colesterol faz parte da **estrutura das membranas** e é o precursor dos **sais biliares**, das **hormonas esteróides** (sexuais e do cortex supra-renal) e da **vitamina D**.
- 3- Em condições normais a quantidade de colesterol total do organismo (cerca de 140 g) mantém-se, no adulto, relativamente constante pois **a quantidade que é transformada** (em sais biliares, hormonas sexuais, corticosteroides, vitamina D) **ou excretada nas fezes é repostada quer pela dieta quer por síntese endógena**. Do ponto de vista quantitativo a via mais importante de eliminação do colesterol é a sua conversão em sais biliares.
- 4- A síntese de colesterol ocorre em todas as células nucleadas do organismo mas é mais importante no fígado. De forma esquemática a via metabólica está representada na tabela abaixo. A partir de **3 moléculas de acetil-CoA** forma-se, por acção sequencial de duas enzimas citoplasmáticas (tiólase e síntase do HMG-CoA), o **hidroxi-metil-glutaril-CoA** (HMG-CoA). O resíduo hidroximetilglutarato contém 6 carbonos. O passo limitante da velocidade da síntese do colesterol é a síntese do mevalonato (6C) que é catalisada pela **redútase do HMG-CoA** (ver equação 1), uma enzima do retículo endoplasmático.



3 Acetil-CoA	3 Acetil-CoA	3 Acetil-CoA	3 Acetil-CoA	3 Acetil-CoA	3 Acetil-CoA
HMG-CoA	HMG-CoA	HMG-CoA	HMG-CoA	HMG-CoA	HMG-CoA
mevalonato	mevalonato	mevalonato	mevalonato	mevalonato	mevalonato
isopentenil-PP	isopentenil-PP	isopentenil-PP	isopentenil-PP	isopentenil-PP	isopentenil-PP
isopentenil-PP	isopentenil-PP	dimetilalil-PP	isopentenil-PP	isopentenil-PP	dimetilalil-PP
isopentenil-PP	geranil-PP		isopentenil-PP	geranil-PP	
farnesil-PP			farnesil-PP		
esqualeno					
lanosterol					
colesterol					

- 5- Em sucessivos passos reactivos o mevalonato é fosforilado por acção de cínases e descarboxilado gerando-se **unidades isoprenoides** (5C) activadas: o **isopentenil-pirofosfato** e o **dimetilalil-pirofosfato**. Em reacções de transferência (em que se liberta PPI) estas unidades isoprenoides dão sucessivamente origem ao **geranil-pirofosfato** (10C), ao **farnesil-pirofosfato** (15C) e finalmente ao **esqualeno** (30C). A síntese do esqualeno é uma redútase dependente do NADPH (ver equação 2). A equação soma que descreve a síntese do esqualeno a partir de acetil-CoA é a equação 3. O esqualeno sofre a acção sequenciada de duas enzimas levando à formação do primeiro composto cíclico da via metabólica: o **lanosterol**. As reacções envolvidas na transformação do lanosterol (30C) em **colesterol** (27C) são muito complexas e mal conhecidas no que se refere à ordem como ocorrem, mas envolvem a libertação de três carbonos na forma de formato e CO₂. No processo estão envolvidas oxídases e oxigénases de função mista em que ocorre a oxidação do NADPH, de uma desidrogénase dependente do NAD⁺ e de várias redútaes dependentes do NADPH [1]. A equação soma que descreve a síntese do colesterol a partir de esqualeno é a equação 4. A soma das equações 3 e 4 é a equação 5 e corresponde ao processo global da síntese de colesterol a partir de 18 moléculas de acetil-CoA. Com excepção da redútase do HMG-CoA todas as enzimas envolvidas na conversão de acetil-CoA em farnesil-PP são enzimas do **citoplasma**; tal como a redútase do HMG-CoA todas as enzimas envolvidas na conversão do farnesil-PP em colesterol estão no **retículo endoplasmático**.

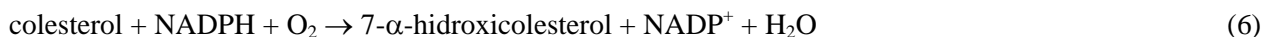


- 6- Embora sintetizemos cerca de 0,5-1 g de colesterol/dia, uma parte do colesterol do nosso organismo (geralmente <0,5g/dia) tem origem na dieta. Assim, considerando o valor de 140g como a quantidade total no organismo e constância nesta quantidade, cerca de 1% do colesterol é renovado no período de 1 dia. Considerando um indivíduo em que a concentração plasmática de colesterol total é de 200 mg/dL e 3L de plasma ingere-se, por dia, cerca de 5-10% do colesterol contido no plasma¹. Os colesterídeos (ésteres de colesterol) da dieta são hidrolisados no lúmen intestinal por acção de uma hidrólase de origem pancreática. Para a absorção do colesterol é indispensável a presença de sais biliares; o transporte de colesterol para dentro dos enterócitos é mediado por proteínas [2]. Nos enterócitos o colesterol é re-esterificado por acção da ACAT (**transferase de acilo da acil-CoA e colesterol**: acil-CoA + colesterol → colesterídeo + CoA). Os ésteres de colesterol formados e o colesterol não esterificado são depois incorporados nos quilomicra que acabam por aparecer no plasma sanguíneo a seguir às refeições.
- 7- **O fígado capta o colesterol da dieta aquando da endocitose dos quilomicra remanescentes** que ocorre via ligação das apo E aos receptores de LDL e LRP (“LDL receptor related protein”). O colesterol presente no fígado pode ter tido origem na dieta mas também pode ter sido aí sintetizado ou resultar da captação das IDL, LDL ou do colesterol das HDL. **O fígado excreta colesterol na bile** (quer como colesterol quer como sais biliares formados a partir do colesterol) mas parte do colesterol hepático é vertido na corrente sanguínea incorporado nas **VLDL**. As VLDL contêm colesterol não esterificado e esterificado; tal como em todas as células do organismo a esterificação hepática do colesterol ocorre por acção da ACAT. As VLDL podem (via IDL) dar origem às **LDL** que são a mais importante fonte de colesterol dos tecidos. **As LDL sofrem endocitose pelos tecidos** (incluindo o fígado que de facto é o órgão mais importante na captação das LDL) ligando-se previamente aos receptores das LDL. O colesterol dos tecidos extra-hepáticos captado pelas HDL também é vertido no fígado (**transporte reverso de colesterol**).
- 8- O principal mecanismo pelo qual o colesterol plasmático (esterificado e não esterificado) é captado para os tecidos envolve a acção dos **receptores das LDL que se ligam às LDL e IDL** permitindo a sua endocitose. Enquanto os receptores são recuperados e regressam à membrana celular, dentro das células os ésteres de colesterol são hidrolisados nos lisossomas levando à formação de colesterol livre. Este colesterol e o que é sintetizado pelas células pode ser **esterificado** com ácidos gordos gerando ésteres de colesterol (acção da ACAT) que se agrupam em gotículas intracelulares.
- 9- **O colesterol intracelular regula negativamente** quer a síntese de colesterol quer a captação das LDL plasmáticas; estes efeitos do colesterol envolvem a inibição de vários genes codificadores de enzimas da via da síntese de colesterol (com particular destaque para o gene da redútase do HMG-CoA) e do gene do receptor das LDL [3]. O mecanismo de regulação envolve um factor de transcrição denominado **SREBP-2** (*Sterol Responsive Element Binding Protein-2*) que, para ter acção activadora da transcrição dos genes acima referidos, tem de ser primeiramente activado por proteólise. A proteólise e a consequente activação do SREBP-2 estão aumentadas quando o colesterol baixa nas células. Ao provocar aumento da actividade dos receptores de LDL, a diminuição do colesterol nas células faz baixar a concentração de

¹ Este valor contrasta com os casos da glicose e dos triacilgliceróis. No caso da glicose, a 90mg/dL (glicemia normal em jejum), correspondem, nos 12L de líquido extracelular (plasma + líquido extracelular não plasmático) 11g de glicose; uma ingestão de 400g /dia de glicídeos é cerca de 40 vezes superior à glicose no líquido extracelular total. No caso dos triacilgliceróis a 90mg/dL (trigliceridemia normal em jejum) correspondem 2,7g nos 3L de plasma; uma ingestão de 100g /dia de lipídeos é mais de 30 vezes superior aos triacilgliceróis contidos no plasma.

LDL no plasma. Algumas hormonas também têm efeitos no metabolismo do colesterol. **As hormonas tiroideias**, por exemplo, estimulam simultaneamente a síntese de colesterol (via indução do gene da redutase de HMG-CoA) e a síntese de receptores de LDL. O efeito das hormonas tiroideias nos receptores de LDL permite compreender que estas hormonas baixem a concentração plasmática de LDL; previsivelmente, no hipotiroidismo os doentes têm o colesterol associado às LDL aumentado.

- 10- A esmagadora maioria do colesterol do organismo é eliminado pelo fígado através da bÍlis: o colesterol dos tecidos extra-hepáticos para poder ser eliminado é transportado para o fígado via HDL. No processo de transporte do colesterol dos tecidos extra-hepáticos para as HDL participa um transportador denominado “**ATP binding cassette 1**” (ABC1) e também o **receptor de limpeza B1** (ligando das apo AI). À medida que o colesterol vai passando dos tecidos para as HDL vai sendo esterificado (acção da LCAT) e incorporado no miolo das HDL. Os colesterídeos do miolo das HDL vão sendo vertidos no fígado e neste processo também participa o **receptor de limpeza B1**. Ao contrário do que acontece no caso das LDL a entrada de colesterol das HDL para o fígado não é um processo endocítico. Após verterem o colesterol no fígado, as HDL são partículas pequenas desprovidas do colesterol e contendo apenas apolipoproteínas e fosfolípídeos. Para além do colesterol vertido pelas HDL, outras fontes de colesterol hepático são a síntese endógena e a endocitose de lipoproteínas plasmáticas (quilomicra remanescentes, IDL e LDL).
- 11- Os **sais biliares** são esteróides (contém ciclo-pentano-peridro-fenantreno hidroxilado) e são **sintetizados no fígado a partir do colesterol**. No pólo canalicular (voltado para os canalículos biliares) dos hepatócitos existem transportadores (transporte activo) que catalisam a excreção dos sais biliares para a bÍlis. Excretados na bÍlis e vertidos no duodeno durante a digestão uma parte dos sais biliares acaba por se perder nas fezes. No entanto, em grande parte, os sais biliares são reabsorvidos no íleo sendo de novo excretados no fígado: ao processo chama-se **ciclo entero-hepático dos sais biliares** e envolve transportadores (transporte activo) situados nos pólos apical e basal dos enterócitos e nos pólos portal e canalicular dos hepatócitos [4]. A bÍlis não contém apenas sais biliares: um outro componente é o **colesterol** que também é excretado no pólo canalicular dos hepatócitos por transporte activo (transportador do tipo ABC – ATP binding cassette). Os fosfolípídeos são outros dos componentes da bÍlis. O colesterol mantém-se “solubilizado” na bÍlis devido à presença dos sais biliares e dos fosfolípídeos mas quando há alterações nas proporções dos componentes da bÍlis o colesterol pode precipitar dentro da vesícula biliar dando origem a cálculos. Tal como acontece com os sais biliares, uma parte do colesterol excretado na bÍlis acaba por se perder nas fezes; uma outra parte é reabsorvida e incorporada nos quilomicra.
- 12- Os sais biliares costumam classificar-se em primários (os que se originam primariamente a partir de colesterol) e secundários (os que resultam da transformação dos primeiros pelas bactérias durante a sua passagem pelo intestino). Os sais biliares são sintetizados nos hepatócitos; a sua síntese é muito complexa e ainda não está completamente esclarecida. Os ácidos biliares primários são o **glicocólico**, o **taurocólico**, o **glicoquenodesoxicólico** e o **tauroquenodesoxicólico**; o prefixo glico- significa que contém um resíduo de glicina e o prefixo tauro- que contém um resíduo de taurina (é um derivado da cisteína). A ligação entre os ácidos cólico ou quenodesoxicólico e a glicina ou a taurina é de tipo amida envolvendo o grupo carboxílico dos ácidos acima referidos e os grupos amina da glicina ou da taurina. A reacção limitante da velocidade da síntese dos sais biliares é a catalisada pela **7- α -hidroxilase** do retículo endoplasmático (ver equação 6). O ácido biliar sintetizado em maior quantidade é o ácido **cólico, que contém 24 carbonos e que, para além dos hidroxilos em C3** (o que já existia no colesterol) **e C7, contém um hidroxilo em C12**. O ácido cólico, por acção de uma sintétase, é tioesterificado com a coenzima A (ver equação 7); seguidamente ocorre a transferência do resíduo colil da colil-CoA formada para a glicina ou para a taurina gerando, respectivamente, os ácidos glicocólico ou taurocólico (ver equação 8). No caso do ácido **quenodesoxicólico não ocorre a hidroxilação em C12** mas a conjugação com a glicina e a taurina também têm lugar.



- 13- Os ácidos biliares **secundários** resultam da acção das bactérias intestinais que promovem quer a rotura das ligações com a taurina e a glicina quer a redução do hidroxilo em C7 gerando os ácidos **desoxicólico** (derivado do cólico) e o **litocólico** (derivado do quenodesoxicólico). A maior parte do ácido litocólico perde-se nas fezes mas o desoxicólico é, em grande parte, reabsorvido, conjugado com glicina e taurina no fígado e re-excretado na bÍlis.
- 14- A síntese de sais biliares é regulada ao nível da actividade da **7- α -hidroxÍlase** cuja síntese é estimulada quando a concentração intracelular de sais biliares baixa no fígado ou a de colesterol aumenta. Na regulação da conversão do colesterol em sais biliares está envolvido um factor de transcrição denominado “**farnesoid X receptor**” (FXR) (ou “biliar acid receptor” - BAR). O FXR liga-se aos sais biliares e esta forma ligada tem efeito inibidor na transcrição do gene da 7- α -hidroxÍlase. A **colestiramina** é um fármaco que pode ser usado para baixar o colesterol plasmático. O seu mecanismo de acção baseia-se na sua capacidade de se ligar aos sais biliares no lúmen do intestino impedindo a sua reabsorção. A diminuição dos sais biliares no fígado estimula a síntese de 7- α -hidroxÍlase e, conseqüente, o catabolismo do colesterol.
- 15- Existe uma correlação positiva entre a concentração de colesterol total plasmático (e o colesterol das LDL) e desenvolvimento de lesões ateroscleróticas nas artérias; no caso do colesterol das HDL a correlação é negativa. O enriquecimento da dieta em **ácidos gordos poli-insaturados** pode ser útil no tratamento da hipercolesteronemia pois provoca inibição da transcrição de genes de enzimas da via da síntese de colesterol como a redútase do HMG-CoA e a síntese do farnesil-PP [5]. Actualmente, os medicamentos mais usados para baixar o colesterol das LDL são os inibidores da redútase da HMG-CoA (**as estatinas**); o efeito inibidor das estatinas deve-se ao facto de competirem com o substrato fisiológico (o HMG-CoA) pelo centro activo da enzima [6]. Ao inibirem a síntese endógena de colesterol quer os ácidos gordos poli-insaturados quer as estatinas provocam diminuição da sua concentração intracelular e, conseqüentemente, aumento da actividade dos receptores das LDL e diminuição da concentração plasmática das LDL. Por mecanismos desconhecidos quer os ácidos gordos poli-insaturados quer as estatinas também tendem a fazer subir a concentração plasmática do colesterol das HDL.
- 16- O farnesil-PP é um intermediário da síntese do colesterol mas também está na origem de outras substâncias endógenas que contém polímeros de unidades isoprenoides como a ubiquinona (ou coenzima Q), os citocromos a e a3 do complexo IV da cadeia respiratória, o dolicol e algumas proteínas das membranas. Alguns (raros) casos de toxicidade observados com doses altas de estatinas poderão dever-se à inibição da síntese de alguma destas substâncias.

1. Gaylor, J. L. (2002) Membrane-bound enzymes of cholesterol synthesis from lanosterol, *Biochem Biophys Res Commun.* 292, 1139-46.
2. Wang, D. Q. (2007) Regulation of intestinal cholesterol absorption, *Annu Rev Physiol.* 69, 221-48.
3. Weber, L. W., Boll, M. & Stampfl, A. (2004) Maintaining cholesterol homeostasis: sterol regulatory element-binding proteins, *World J Gastroenterol.* 10, 3081-7.
4. Azer, S. A. (2004) Do recommended textbooks contain adequate information about bile salt transporters for medical students?, *Adv Physiol Educ.* 28, 36-43.
5. Le Jossic-Corcos, C., Gonthier, C., Zaghini, I., Logette, E., Shechter, I. & Bournot, P. (2005) Hepatic farnesyl diphosphate synthase expression is suppressed by polyunsaturated fatty acids, *Biochem J.* 385, 787-94.
6. Istvan, E. (2003) Statin inhibition of HMG-CoA reductase: a 3-dimensional view, *Atheroscler Suppl.* 4, 3-8.