

Biosíntesis del colesterol y su regulación

Diego Gómez-Coronado

El colesterol se sintetiza a partir de acetil-CoA mediante una larga y compleja vía metabólica en la que participan más de 30 enzimas localizadas en el citoplasma, el retículo endoplásmico (RE) y los peroxisomas. Desde una perspectiva evolutiva, es clave la ciclación del escualeno para formar el primer esterol que aparece en esta vía, el lanosterol, dado que la síntesis de éste y su posterior conversión en colesterol requieren oxígeno, y, por lo tanto, estos procesos solo pudieron ocurrir durante la evolución de los organismos aeróbicos. Lejos de estar dedicada exclusivamente a la síntesis de colesterol, en esta vía se generan varios productos intermediarios de gran importancia biológica. Así, el isopentenil pirofosfato – la unidad básica para la síntesis de isoprenoides - y el farnesil pirofosfato son precursores de moléculas esenciales para diversas funciones celulares, los esteroides conocidos como FF-MAS y T-MAS son estimuladores de la meiosis, y el 7-deshidrocolesterol es precursor de la vitamina D₃. La relevancia biológica de la biosíntesis de colesterol la ilustra la identificación de alteraciones congénitas debidas a defectos en distintas enzimas de esta vía, defectos que alteran la morfogénesis y el desarrollo de diversos órganos en la etapa fetal, resultando en muchos casos fatales. En consonancia con lo anterior, la biosíntesis de colesterol está sujeta a una regulación muy precisa, en la que intervienen diversos mecanismos de retroalimentación. El mejor ejemplo de ello lo constituye la compleja regulación de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) reductasa, que cataliza la conversión del HMG-CoA en mevalonato, paso limitante en la biosíntesis de colesterol. El principal mecanismo de regulación de la biosíntesis de colesterol lo constituyen las *proteínas que se unen a los elementos regulados por esteroides* (SREBP). Estas son factores de transcripción que, en respuesta a una disminución en el contenido celular de colesterol, activan la expresión de muchas de las enzimas de dicha vía. Para ello, SREBP debe salir del RE formando un complejo con SCAP, y transportarse al aparato de Golgi, donde tiene lugar la activación de aquel factor. Cuando aumenta el contenido celular de colesterol SREBP es retenido en el RE, previniéndose su activación. El colesterol y también ciertos oxisteroides inducen dicha retención de SREBP mediante su unión a SCAP e Insig, respectivamente, las cuales, por tanto, actúan como sensores de esteroides. Además, Insig, mediante su unión a la HMG-CoA reductasa, interviene en la degradación de esta enzima que causan el lanosterol y los oxisteroides.

*Todos los derechos de propiedad intelectual son del autor. Queda prohibida la reproducción total o parcial de la obra sin autorización expresa del autor.

© FUNDACIÓN RAMÓN ARECES. Todos los derechos reservados.