

BIOSÍNTESI DEL COLESTEROL

pel

Dr. P. PUIG I MUSET

El tema, com acaba de dir bé el Dr. ALSINA I BOFILL, és amplíssim. Fins i tot la fracció que em correspon a mi ha estat motiu de llibres voluminosos i de revisions extensíssimes. Per això intentaré de reduir l'explicació a tres o quatre dades que considero que tenen interès, no solament pensant químicament, sinó fins i tot biològicament, i àdhuc pensant des del punt de vista de la fisiopatologia. Començarem per considerar l'estructura del colesterol, que sorprèn d'antuvi i sembla molt complexa. Però la realitat és que, malgrat aquesta suposada complexitat, i tal com intentaré de demostrar, aquesta molècula es forma d'una manera extraordinàriament senzilla i extraordinàriament ràpida a l'interior de l'organisme. El colesterol és un dels cossos relativament complicats que coneixem des de fa més anys; l'any 1740, ja fou identificat.

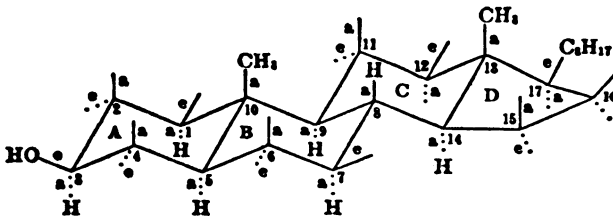


Fig. 1

Això és degut al fet que la natura ens l'ofereix — malauradament amb freqüència — en un estat completament pur en els càlculs biliars, i a partir d'ells hom el pogué identificar i li fou donat el nom de colesterol, de χολή,

bilis, i στερεός, sòlid. Una de les coses sobre les quals hom insisteix en l'actualitat és, al marge de la fórmula química empírica, la seva estructura geomètrica. Les fórmules, com ja sabeu, no són purament una entelèquia, sinó que corresponen realment a una estructura geomètrica ben delimitada. Ací tenim (fig. 1) una visió, com si diguéssim, de perfil de la molècula de colesterol. Aquesta estructura condiona una de les seves propietats, com més endavant veurem. La molècula de colesterol té unes dimensions de l'ordre de 16 Å de llargada i d'uns 7 Å d'amplada per uns 5 Å de gruixària. Hem vist que no és aplanat, sinó que fa plecs. El punt bioquímic important en relació amb totes les propietats del colesterol és l'oxidril en posició 3. I això tant quant a la seva formació, com quant a les seves propietats bioquímiques que determinen les seves funcions especialment en relació amb la permeabilitat de la membrana i amb la formació de l'ateroma. Aquesta complexitat del colesterol a l'hora de la seva formació ve condicionada simplement per la unió de grups acetats. L'acetat és un dels casos més petits de la química orgànica, ja que únicament té dos carbons amb un grup metílic i un carbó carboxílic. Ja en els primers assaigs fets utilitzant isòtops, hom pogué veure el fet curiós que tota aquesta estructura ve determinada per un carbó metílic i un de carboxílic gairebé en forma totalment alternada; talment, que si hom posa acetat en un teixit, o bé en un homogeneïtzat de teixit, a partir d'aquell acetat es forma el colesterol; és a dir, que aquest cos tan petit, de 2 carbons, forma el colesterol, que en té 27.

Ara: hi ha dues fases en la biosíntesi del colesterol; una en medi completament anaeròbic, és a dir, que la presència d'oxigen molecular destorba aquesta fase. I a partir de l'àcid acètic es formen una sèrie de cossos (fig. 2), dels quals, per exemple, l'acetoacetil és el resultat de la unió de dues molècules d'acetil. A partir d'aquest cos es passa a l'àcid mevalònic i al pirofosfat de farnesol, que és un isoprè; a partir de 3 molècules d'isoprè es forma ja el farnesil, i a partir de 2 molècules de farnesil es forma l'esqualè. Bé que a la figura li hem donat aquesta estructura, aquest replec, la realitat és que l'esqualè és un hidrocarbur lineal. Ara: quan reacciona en medis aeròbics s'ha demostrat que fa uns replecs i pren aquesta estructura (fig. 3). I això és fonamental per a la formació del colesterol. Aleshores l'esqualè se cicla, i aquest és el punt sobre el qual penso insistir a continuació. A partir de l'esqualè ciclat, ja tenim el primer esterol: el lanosterol. Vénen després el zimosterol, el desmosterol i el colesterol, i a partir del colesterol, els àcids biliars, les vitamines i totes les hormones esteroides. És molt curiós com aquell esqualè, que, com he dit, podem considerar estirat, es replega d'aquesta

**I BIOSINTESI DEL COLESTEROL
ETAPES ANAEROBIQUES**

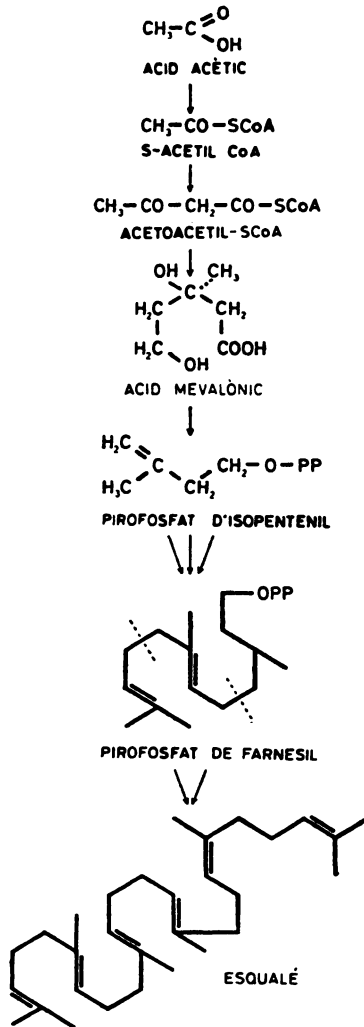


Fig. 2

manera. De fet, quan hi ha un doble enllaç, implica que hi ha un electró que va d'un carbó a un altre, és a dir, un electró ressonant. Si en aquest punt s'hi acosta un cos que estigui en dèficit d'electrons, com és el radical hidroxil — del tipus anomenat pels francesos electró *célibataire*, un electró solter — que necessita un altre electró, l'electró ressonant salta i s'uneix amb l'hidroxil.

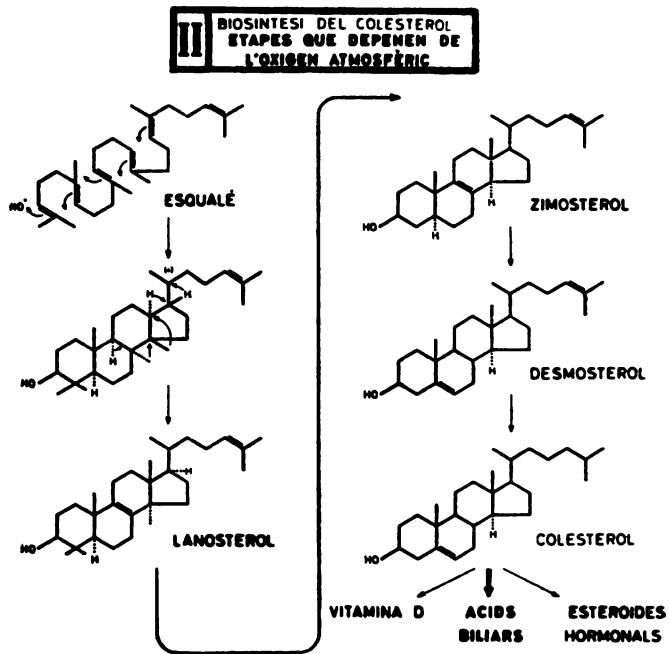


Fig. 3

Això fa que el carbó del costat quedi també amb un dèficit d'electrons, atès que compartia el que ha saltat. I aleshores un altre electró compartit salta d'un lloc a l'altre. Així com un joc de cartes que es plega, es desenvolupa aquesta reacció concertada, la *non stop reaction*, com diuen els anglesos. Mercès a una reacció que no es pot deturar, la molècula queda totalment ciclada. Un dels processos més bonics que han estat estudiats en aquests últims temps és com la presència d'un producte electrofílic implica la ciclització d'aquesta cadena que queda replegada per la presència del mateix enzim

que catalitza aquesta fixació que és l'esqualè-oxidociclasa. A la fig. 4 he pretès, a base de dibuixar a escala diferent ambdós cossos, de demostrar que, si bé és important per a la formació del colesterol l'esqualè, ho és

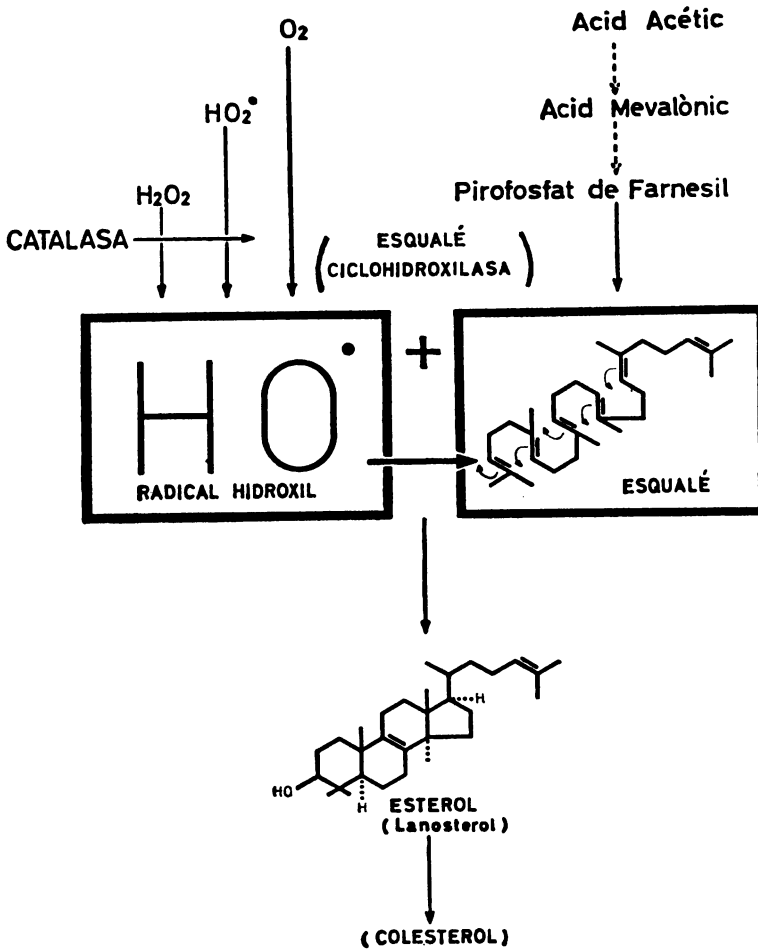
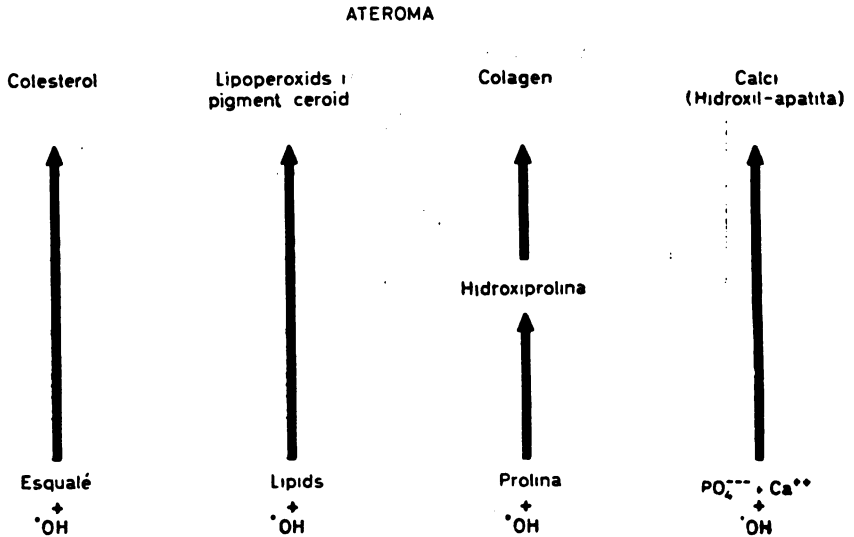


Fig. 4

també la presència dels radicals hidroxils. Si no hi ha aquest radical hidroxil, tot aquest desplaçament electrònic que provoca la ciclació i la formació del colesterol no pot produir-se. I això té importància, perquè és evident que la terapèutica antiolesterolica d'avui es basa en la inhibició d'aquests

passos que hi ha fins a arribar a l'esqualè. Però nosaltres hem vist que si inhibim la formació d'una excessiva quantitat de radical hidroxil, també es pot inhibir la formació del colesterol. I tots els nostres treballs van encaminats a buscar maneres d'interferir els cossos que poden donar lloc a la presència d'aquest radical hidroxil. Té importància intentar d'evitar un excés de radical hidroxil, ja que de la mateixa manera que es pot inhibir teòricament la formació dels esterols i, per tant, del colesterol, es pot inhibir la d'altres cossos. Per a fer el colesterol cal la presència d'esqualè i d'hidroxil. Ara: els altres components que es troben a l'ateroma (fig. 5), com són els lipoperòxids i els pigments cerosos, simplement hi són perquè hi ha un hidroxil que es



fixa sobre els lípids. Quant al colagen, el seu component més important, l'aminoàcid que en condiciona l'estructura, és la hidroxiprolina, que es forma amb prolina i un hidroxil, i un altre compost aterogen, el calci, està en forma d'hidroxil-apatita, formada per fosfat càlcic i aquest hidroxil.

Per acabar només voldria destacar la importància del colesterol, és a dir, el significat del colesterol des del punt de vista bioquímic. Quan fou descobert era un producte patològic, ja que fou trobat en els càlculs biliars. Posteriorment, l'any 1901 i el 1911, hom estudià un fet molt curiós, i és que el colesterol inhibia l'hemolisi que produïa la digitonina o la digitoxina,

i les saponines en general. Aleshores, de la seva possible utilitat en les anèmies hemolítiques hom passà a donar-lo en les anèmies en general, i d'ací a emprar-lo en tots els processos infectius, atès que en llur major part hi havia anèmies, especialment amb els règims recomanats abans. La colesterina — com aleshores se'n deia — era una mena de panacea que podia actuar farmacològicament en la major part dels processos morbosos. Posteriorment — diuen els francesos, comentant això amb una certa gràcia —, quan va passar d'ésser colesterina, femení, a ésser colesterol, masculí, hom li descobrí una sèrie d'inconvenients fins al punt que ara aquest cos és presentat com a molt tòxic, puix que forma part de la lesió ateromatosa. La realitat és que ni aquest cos no és molt tòxic, ni és una panacea terapèutica. La realitat és que té una sèrie de funcions importantíssimes que vénen determinades per la seva estructura físico-química. Si, per exemple, en la vaina mielínica (fig. 6) a diferents augments, veiem que és formada per la presència d'un tipus de fosfàtid-colesterol, un altre tipus de lípid com és el cerebròsid-

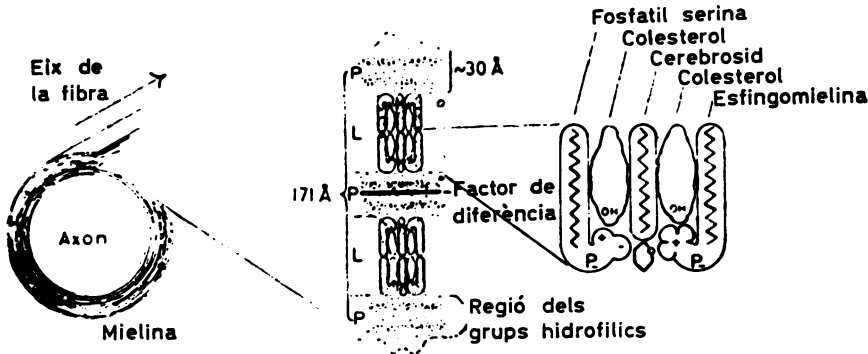


Fig. 6

colesterol, es comprèn que és totalment imprescindible la presència del colesterol a la membrana no solament mielínica, ans encara en tota membrana cel·lular, cosa que implica dir en tota la vida de la cèl·lula. Ara: en determinades condicions aquest colesterol es pot dipositar dins les artèries, i aleshores esdevenir un producte patogen; però això ja depèn d'una sèrie de circumstàncies fins i tot alienes a la mateixa estructura del colesterol. En realitat, depèn d'un fet: que a l'artèria hi hagi unes condicions que són les que determinen la seva diposició patològica.

