

Monografía

El colesterol es esencial en el desarrollo embrionario y en el crecimiento celular

Federico Martínez,¹ Ma. Teresa Espinosa-García,¹ Guadalupe Maldonado,¹ Aida Uribe,¹ Óscar Flores,¹ Rebeca Milán,¹ Cecilia García¹

¹Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina UNAM

Resumen

El colesterol es indispensable para el desarrollo y crecimiento celular. En varios organismos, como en los insectos, el colesterol se considera una vitamina, ya que debe ser ingerido en los alimentos. En *Drosophila*, el colesterol es esencial para la embriogénesis y en su ausencia estas moscas no desarrollan las alas. Esto se debe a la interacción entre el colesterol y las proteínas hedgehog. También es necesaria la presencia de colesterol en la regulación de varias enzimas, sobre todo en las que están en relación con su síntesis. Finalmente, se ha observado que algunos intermediarios de la síntesis del colesterol modulan la velocidad del ciclo celular al interactuar con el DNA nuclear y, al parecer, esta asociación también está relacionada con los procesos cancerígenos.

Palabras clave: *Colesterol, embriogénesis, proteínas hedgehog, cáncer.*

Summary

Cholesterol is essential for the development and cellular growth. In several organisms, like the insects, cholesterol is considered a vitamin since it should be ingested in the foods. In *Drosophila*, cholesterol is essential for embryogenesis and in its absence these flies do not develop wings. This is due to the interaction between cholesterol and the hedgehog proteins. It is also necessary the presence of cholesterol in the regulation of several enzymes, mainly those in association with their synthesis. Finally, it has been observed that some metabolites of the cholesterol synthesis modulate the cell cycle due to their interaction with the nuclear DNA and this interaction is also related with cancerigenic processes.

Key words: *Cholesterol, embryogenesis, hedgehog proteins, cancer.*

Introducción

El colesterol realiza varias funciones en las células,^{1,2} como es la modulación de la fluidez y permeabilidad de las mem-

branas biológicas;³ es precursor de las hormonas esteroideas⁴ y de los ácidos y sales biliares y modifica covalentemente algunas proteínas.

En general, las células tienen diferentes vías para obtener el colesterol que es necesario para mantener su integridad celular y su metabolismo con una distribución regulada de su concentración en las diferentes membranas (figura 1). Entre estos mecanismos están la síntesis endógena; la endocitosis mediada por receptores, y la transferencia mediada por receptores.^{5,6}

Cuando los niveles de colesterol no son controlados por el organismo, se pueden tener consecuencias no deseables en la fisiología celular, provocando algunos procesos patológicos, como es la arteriosclerosis, el infarto al miocardio y los ateromas. En este artículo se analizarán sólo algunas de las funciones que tiene el colesterol en el desarrollo embrionario, en el control de las enzimas que están involucradas en su síntesis y cómo algunos de los metabolitos de su biosíntesis están relacionados con el control del ciclo celular y su asociación al cáncer.

Participación del colesterol en la embriogénesis

Algunas alteraciones genéticas de los procesos para la obtención del colesterol han mostrado que el colesterol es indispensable en la embriogénesis, principalmente en el desarrollo del sistema nervioso central (SNC). Se han estudiado varios tipos de defectos morfológicos que han mostrado que la carencia de colesterol puede producir alteraciones, principalmente genéticas. Aunque se desconoce si en edades tempranas el embrión es capaz de sintetizar colesterol, en etapas tardías sintetiza el colesterol que le es necesario. La inhibición de la HMG-CoA reductasa en roedores por mevinolína o de la D⁷-hidroxcolesterol reductasa por AY 9944, producen malformaciones fetales, lo que apoya la sugerencia de que el colesterol es necesario durante el desarrollo embrionario. De hecho, se ha observado una relación entre la deficiencia de la D⁷-hidroxcolesterol reductasa y el síndrome de Smith-Lemli-Opitz, en el cual se observa holoprosencefalia, alteraciones congénitas cardíacas y malfor-

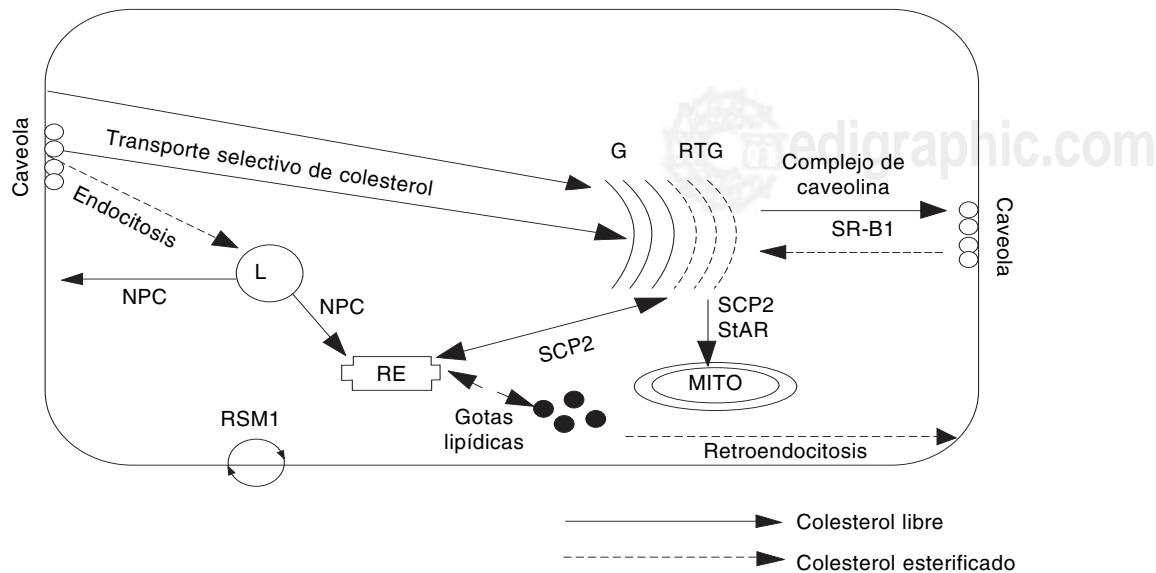


Figura 1. Esquema general del metabolismo de colesterol. Se muestran las vías por las cuales una célula puede incorporar el colesterol y su transporte intra y extracelular. No está descrita la síntesis de novo. G = Aparato de Golgi. RTG = Red trans-Golgi. SRB1 = receptor “basurero” tipo B1. SCP2 = proteína acarreadora de esteroles 2. StAR = Proteína reguladora de la esteroidogénesis aguda. MITO = mitocondria. RE = retículo endoplásmico. L = lisosoma. RSM1 = receptor resistente a varias drogas tipo 1. NPC = proteína C de la enfermedad de Niemann-Pick.

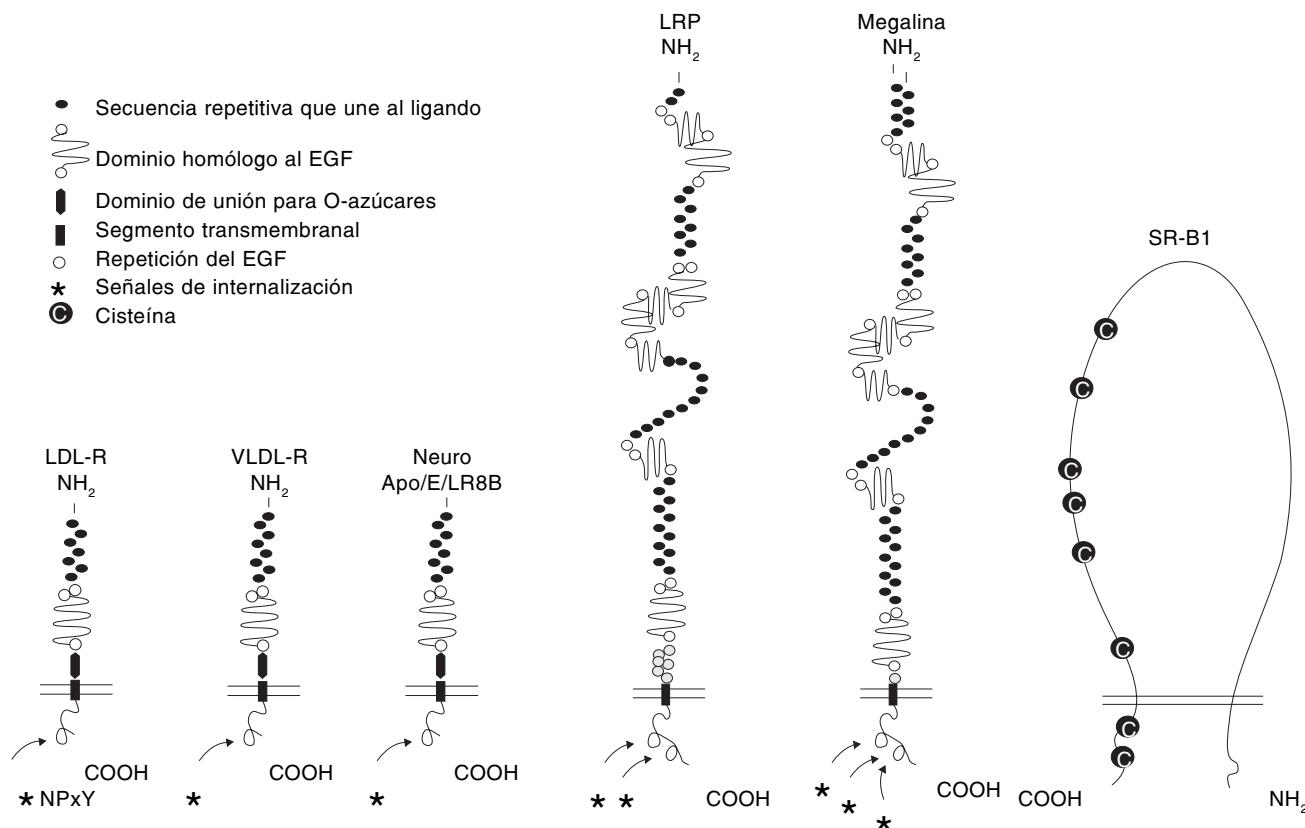


Figura 2. Receptores de la superficie celular que se unen a lipoproteínas y que se expresan durante el desarrollo embrionario. La superfamilia de los receptores LDL incluye los receptores para LDL, VLDL y el neuro-apo-E/LR8B, el LRP y la megalina. Estos receptores comparten estructuras semejantes como el sitio de unión del ligando, dominios homólogos del precursor del factor de crecimiento epidermal (EGF), dominios de unión con O-azúcares, dominios transmembranales y señales de internalización NPxY. El receptor “basurero” B1 no está relacionado estructuralmente a la superfamilia de las LDL, pero facilita la transferencia de lípidos de las lipoproteínas sin llevar a cabo una endocitosis.

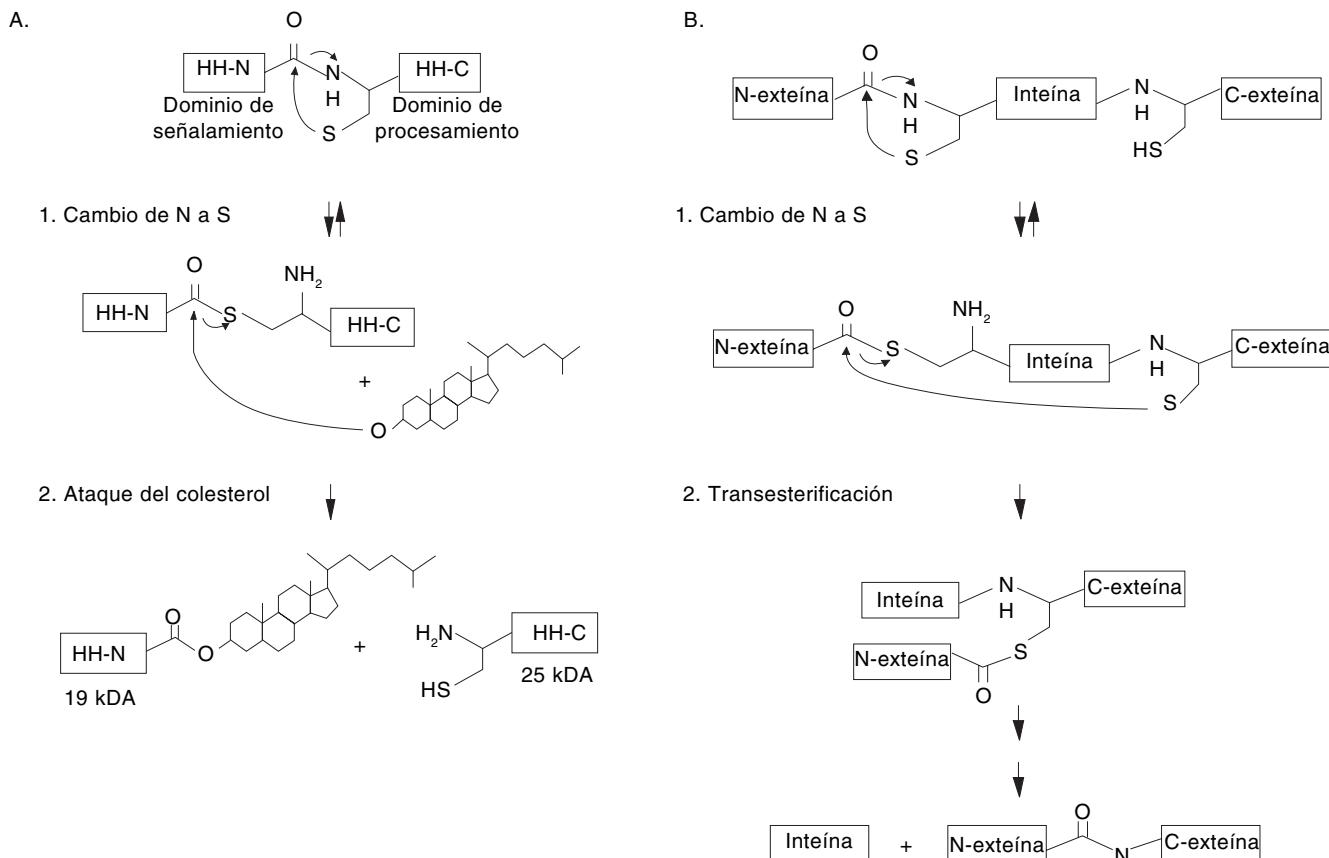


Figura 3. Mecanismo de autocatálisis de las proteínas hedgehog y de las inteínas. Se describe la reacción química por la cual se realiza la autocatálisis y la incorporación de colesterol en las proteínas HH (A). También se muestra el mecanismo de la autocatálisis de las inteínas (B).

mación de las extremidades, por lo que se ha propuesto que el origen de esta enfermedad podría ser la deficiencia de este enzima. Sin embargo, la deficiencia de la D²⁴-hidroxicolesterol reductasa produjo resultados similares a los observados con la inhibición de la HMG-CoA reductasa. Otros defectos genéticos relacionados con el colesterol podrían ser causados por alteraciones en las enzimas que participan en etapas tempranas de su síntesis y cuyos metabolitos intermedios podrían ser importantes en el funcionamiento celular, como es la isoprenilación de las proteínas involucradas en las señales de transducción o del transporte vesicular, lo cual podría inducir los defectos genéticos o la muerte del producto.

La ausencia parcial de la mevalonato cinasa, una enzima que participa en la ruta metabólica de la síntesis de colesterol, produce malformaciones congénitas del SNC, aunque los niveles de colesterol son normales en estos pacientes, lo que sugiere que hay mecanismos que compensan la falta de síntesis de colesterol endógeno, como es el incremento en la actividad de la HMG-CoA reductasa que le permite tener una concentración elevada de sustrato para una síntesis adecuada de colesterol.

Otra forma de alteración en el metabolismo del colesterol es su transporte y captación. Esta alteración puede estar relacionada con las apolipoproteínas, con las enzimas o con los receptores membranales que participan en el transporte del colesterol a través de la barrera materno-fetal. Los embriones de ratones con mutaciones en la proteína apo-B de las lipoproteínas muestran defectos en los que se involucra al SNC, y la mayoría de las mutaciones homocigotas son letales.

Se han descrito varios receptores de la familia de la LDL,⁹ los cuales al parecer juegan un papel importante en la captación de colesterol en la placenta y en los embriones (figura 2). Además, existe un receptor “basurero” denominado SR-BI que también se ha detectado en la placenta. Este receptor no se internaliza, sino que más bien participa facilitando el intercambio de lípidos, entre ellos el colesterol, por un proceso referido como captación selectiva entre las partículas lipídicas unidas a la superficie celular y la membrana plasmática de las células. La mutación completa (knock-out) de los receptores LDL o VLDL, o ambos, permiten el desarrollo normal del embrión, mientras que mutaciones en el receptor SR-BI parecen ser letales, lo cual sugiere una participación importante

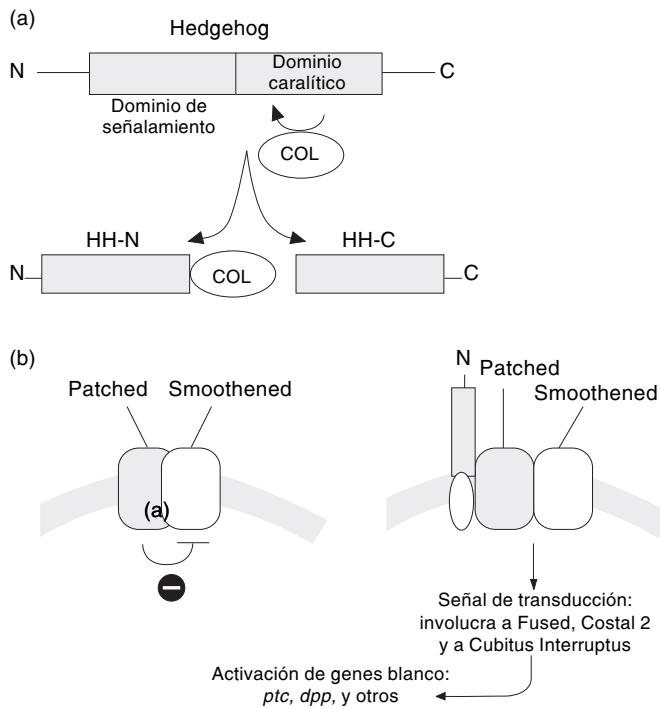


Figura 4. Modelo del procesamiento y señalamiento de las proteínas HH. El colesterol se une a la proteína HH madura, quedando unida a la HH-N (a). En ausencia de colesterol, la proteína Patched y la Smoothened se mantienen unidas y no hay señales de activación de genes importantes en el desarrollo embrionario (b). La unión covalente del colesterol a las proteínas HH facilita la unión de ésta a la membrana y al mismo tiempo permite unirse y reconocer a la proteína Patched, lo que permite que la proteína Smoothened pueda dar la señal para la expresión de ciertos genes necesarios en el desarrollo embrionario.

del receptor SR-BI en el manejo de colesterol durante el desarrollo embrionario.

La deficiencia de la proteína relacionada con los receptores a las LDL, denominada LRP (del inglés receptor-related protein) produce malformaciones embrionarias que causan la muerte del producto. En contraste, la deficiencia del receptor a megalina, que reconoce a la apo-B de las lipoproteínas,¹⁰ produce la muerte posnatal del ratón, y se caracteriza por anormalidades del desarrollo, incluyendo holoprosencefalia semejante al síndrome de Smith-Lemli-Opitz. Ya que el receptor a megalina se ha localizado en el epitelio neuronal, se ha sugerido que su deficiencia impide el transporte del colesterol exógeno al neuroepitelio, lo cual causa las anormalidades observadas en el SNC.

Las proteínas hedgehog y el colesterol

La otra vía por la que el colesterol produce alteraciones en el desarrollo embrionario es la modificación en las proteínas

hedgehog (puerco espín), y que se abrevian como HH. Se denominan así porque cuando estas proteínas no realizan su función normal durante el desarrollo de las alas de las moscas *Drosophila* se observan estructuras semejantes a las púas del puerco espín. Las proteínas HH son proteínas pequeñas de señalamiento cruciales en el desarrollo temprano. Se han descrito dos familias, las de *Drosophila* (HH) y las de roedores (SHH),⁹ las cuales se procesan proteolíticamente por autocatálisis gracias al colesterol, que además de ser el inductor de la autocatálisis,¹¹ es parte de estas proteínas al quedar unido covalentemente durante la ruptura del amino-terminal (HH-N) de estas proteínas HH, como se aprecia en la figura 3. La autocatálisis produce dos péptidos, denominados HH-N, que corresponde a la fracción que proviene del amino-terminal, y la HH-C, que corresponde a la fracción que proviene del carboxilo-terminal. La actividad catalítica de autoprocésamiento proteolítico radica en la región del carboxilo terminal (HH-C), la cual se asemeja estructuralmente a las inteínas, una familia de proteínas que se autoempalman, y que bajo una reacción de autoprocésamiento liberan la región central de la proteína. Las características observadas para la proteína HH-N son: participa en la activación del señalamiento, modificación covalente por el colesterol unido covalentemente, mantiene una homología entre *Drosophila*:vertebrado del 60-60% y de vertebrado:vertebrado del 70-95%. En el caso de la proteína HH-C, sus características son: regula la modulación y el autoprocésamiento catalítico, es necesario para la generación y distribución correcta del dominio de señalamiento, mantiene una homología entre *Drosophila*:vertebrado del 20-30%, y de vertebrado:vertebrado del 30-50%. La modificación de las proteínas HH inducidas por el colesterol son necesarias para restringir la señalización de las proteínas HH a un patrón espacial apropiado en el desarrollo del embrión (figura 4).

La forma en que las proteínas HH están involucradas en el señalamiento del desarrollo está ligado a una proteína denominada Patched,¹² la cual tiene 12 cruces transmembranales y que actúa como receptor de las proteínas HH. En ausencia de las proteínas HH, la proteína Patched interactúa e inhibe a otra proteína, la Smoothened, con 7 cruces transmembranales y que es similar a los receptores de las proteínas G. Cuando la proteína HH-N está presente y se une a Patched, produce alteraciones en el complejo Patched-Smoothened, permitiendo que Smoothened se libere para disparar su señal, que consiste en la disociación de un complejo multimérico de proteínas que incluye: una serina/treonina cinasa denominada Fused, una proteína relacionada a la kinesina denominada Costal 2, y un factor de transcripción de la malla microtubular denominado Cubitus Interruptus (CI). Una vez que se libera de la malla, CI se dirige al núcleo en donde activa los genes blanco de las proteínas HH, los cuales son *patched* (*ptc*), *decapentaplegic* (*dpp*) y *wingless* (*wg*) (figura 7).

La regulación genética corriente arriba de *patched* por las proteínas HH al parecer facilita el secuestro y la restricción

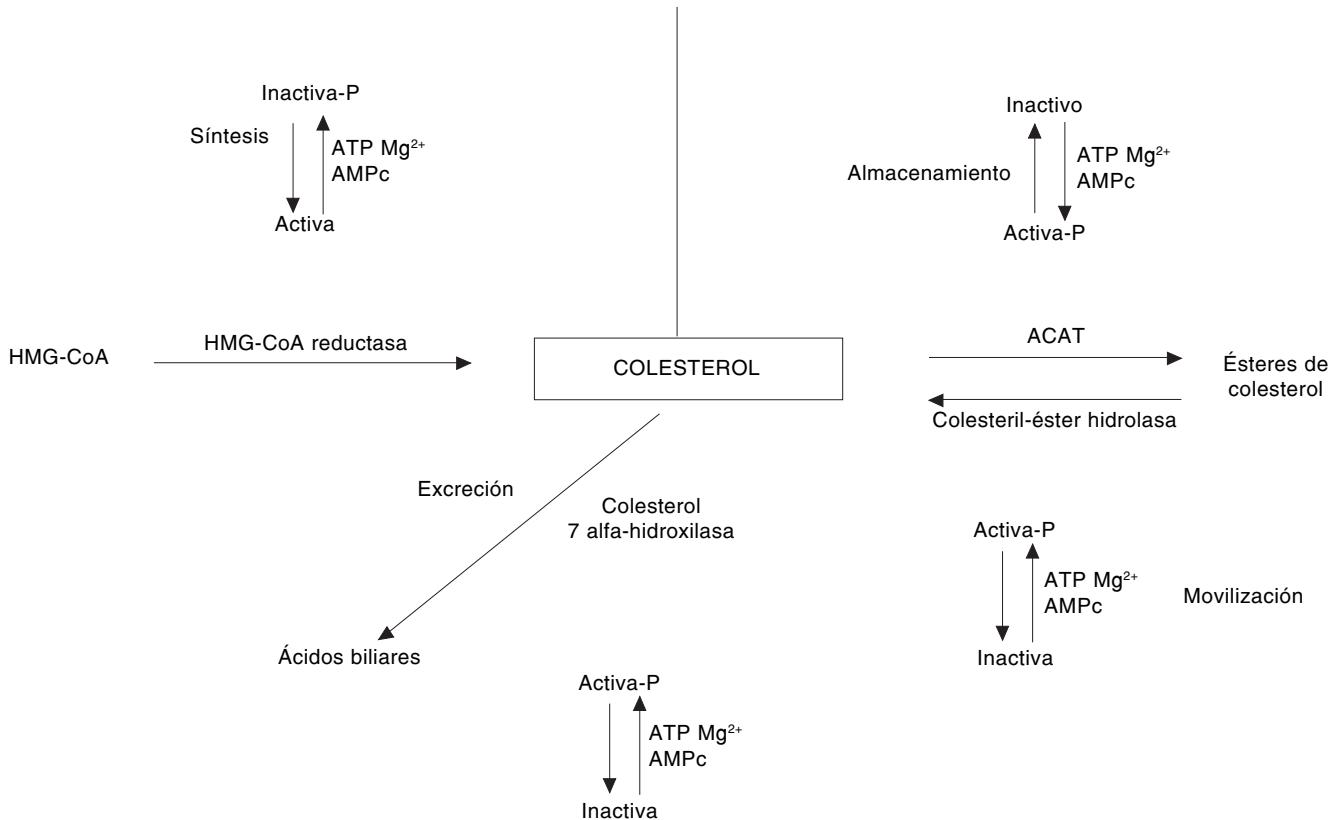


Figura 5. Efecto del AMPc sobre diferentes enzimas involucradas en el metabolismo del colesterol. En donde aparece la letra P, indica que la proteína está fosforilada.

espacial del señalamiento de las proteínas HH. Para alcanzar esta regulación espacial, es crucial la unión covalente del colesterol a las proteínas HH. De manera interesante, la proteína Patched comparte homología con la proteína C1 que ha aislado en el síndrome de Niemann-Pick, con la HMG-CoA reductasa y con la proteína que se activa por rompimiento de las proteínas fijadoras para elementos de regulación de esteroides (del inglés Steroid Regulatory Element Binding Protein), todas ellas proteínas integrales de la membrana con múltiples segmentos transmembranales y que están relacionadas tanto con el transporte del colesterol como en la regulación de su biosíntesis. Estas proteínas comparten dominios estructurales comunes para unir colesterol. En la proteína Patched, este dominio parece aumentar la afinidad de unión aparente de la proteína HH-N modificada por colesterol de una manera cooperativa, de tal manera que bloquea la actividad de la proteína HH-N de manera irreversible en un complejo con Patched, el cual no puede difundir a su sitio blanco.

Las alteraciones de los genes modulados por las proteínas HH se han relacionado con modificaciones del SNC y cardíacas y, en varios casos, con alteraciones semejantes a las encontradas en el síndrome de Smith-Lemli-Opitz. En el caso

de los insectos como *Drosophila*, los cuales no tienen la capacidad para sintetizar colesterol,¹⁴ es necesario que en la dieta se incluya el colesterol, ya que para estos insectos el colesterol se considera una vitamina o un lípido indispensable y su ausencia no permite el desarrollo de sus alas.

El colesterol como modulador de la actividad de algunas enzimas

En varios tipos celulares, el metabolismo del colesterol es regulado por tres enzimas: la hidroxi-metil-glutaril CoA reductasa (HMG-CoA), que regula la síntesis de colesterol; la acil-CoA: colesterol acil transferasa, responsable de la esterificación del colesterol, y el colesterol éster-hidrolasa que controla la movilización intracelular de los depósitos de ésteres de colesterol. Existe evidencia que indica que la actividad de estas enzimas se modula por un mecanismo de fosforilación mediado por AMPc¹⁵ (figura 5).

Para las células es importante mantener concentraciones adecuadas de colesterol, lo cual se logra a través de regular su síntesis y su incorporación, ya que dentro de la célula, el colesterol modula la expresión de los receptores que lo incorpo-

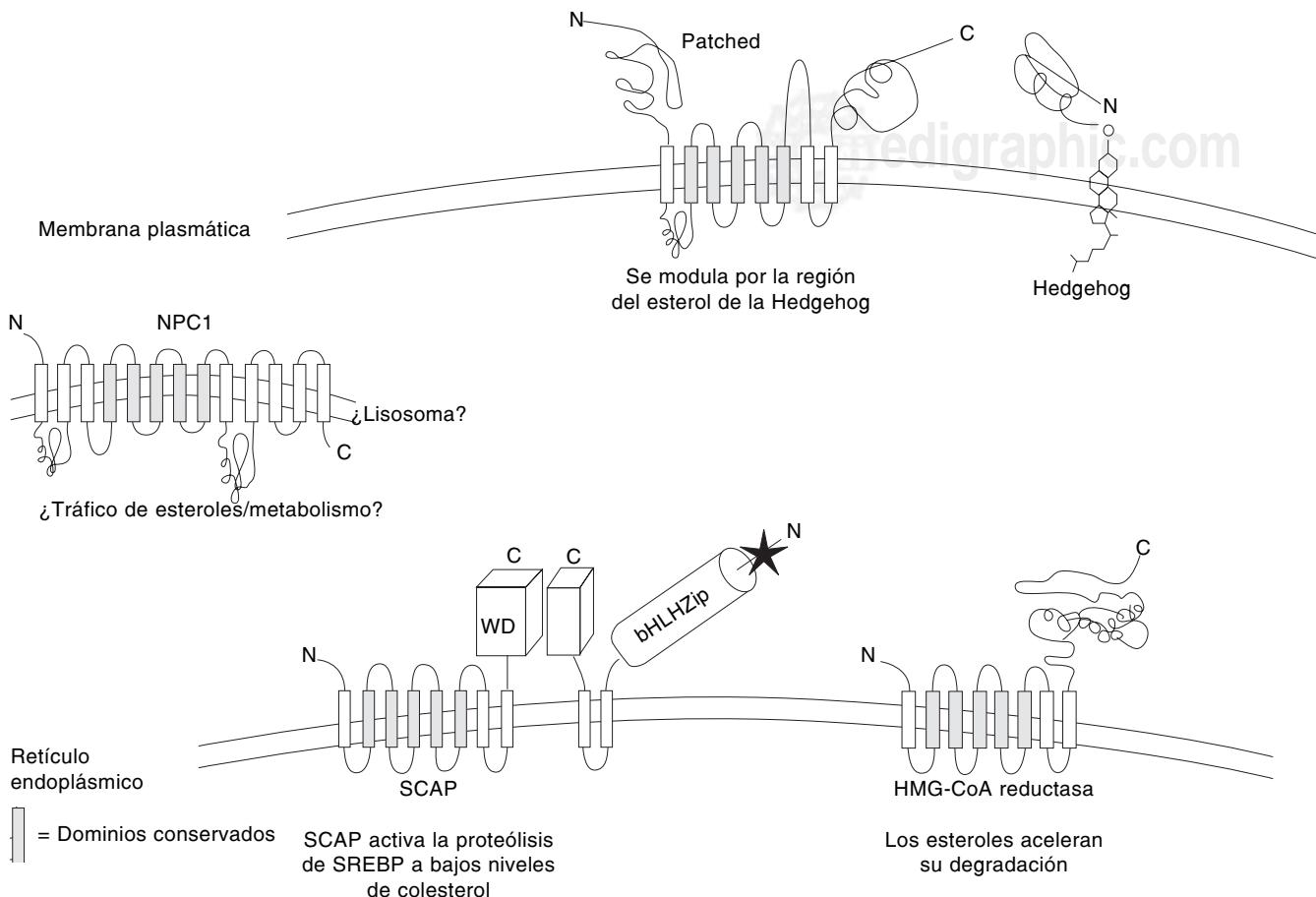


Figura 6. Distribución celular de algunas proteínas con dominios sensibles al colesterol. Junto a cada proteína se describe su modulación fisiológica.

ran, además de modificar la actividad de varias enzimas involucradas en su síntesis.¹⁶ Los estudios clásicos sobre la regulación del metabolismo intracelular del colesterol demostraron la importancia de los receptores a las LDL, los cuales proporcionaron un elegante paradigma para el modelo de la internalización de los receptores membranales y sus ligandos. Estudios recientes en el área de la regulación del colesterol continúan demostrando otros tesoros que, cuando se descubran, proporcionarán información invaluable de los mecanismos básicos de la función celular y la enfermedad.

En este sentido, cuando se aisló el DNA total de la HMG-CoA reductasa, la enzima que controla la velocidad de la biosíntesis del colesterol, se hizo evidente que la predicción de la secuencia de su DNA representaba tan sólo un fragmento soluble enzimáticamente activo de una proteína mucho más grande que la versión truncada empleada en la caracterización bioquímica. Estudios posteriores demostraron que la proteína total está asociada a la membrana y que contiene 8 dominios transmembranales que la mantienen unida a la mem-

brana del retículo endoplásmico (figura 6). Tanto la HMG-CoA reductasa de mamíferos como las dos isoenzimas de levadura son extremadamente inestables cuando los niveles intracelulares del esterol incrementan, disminuyendo su tiempo de vida media de varias horas a menos de 30 min.¹⁶ Investigaciones posteriores demostraron que el rápido recambio de la HMG-CoA reductasa, producido por la inestabilidad producida por el colesterol requiere de los dominios transmembranales. Fisiológicamente, este proceso proporciona un mecanismo de regulación rápida para evitar la acumulación excesiva de colesterol al disminuir el flujo metabólico a través del camino de su síntesis endógena.

Durante los años pasados, se han clonado nuevos genes que al parecer también juegan papeles importantes en la regulación homeostática del colesterol intracelular. Entre éstos están los genes de la proteína SCAP (del inglés Cleavage Activating Protein) que cataliza el rompimiento de las proteínas SREBP y una de las proteínas NPC1, cuyos alelos mutantes producen una proteína que es defectuosa en el almacenamiento

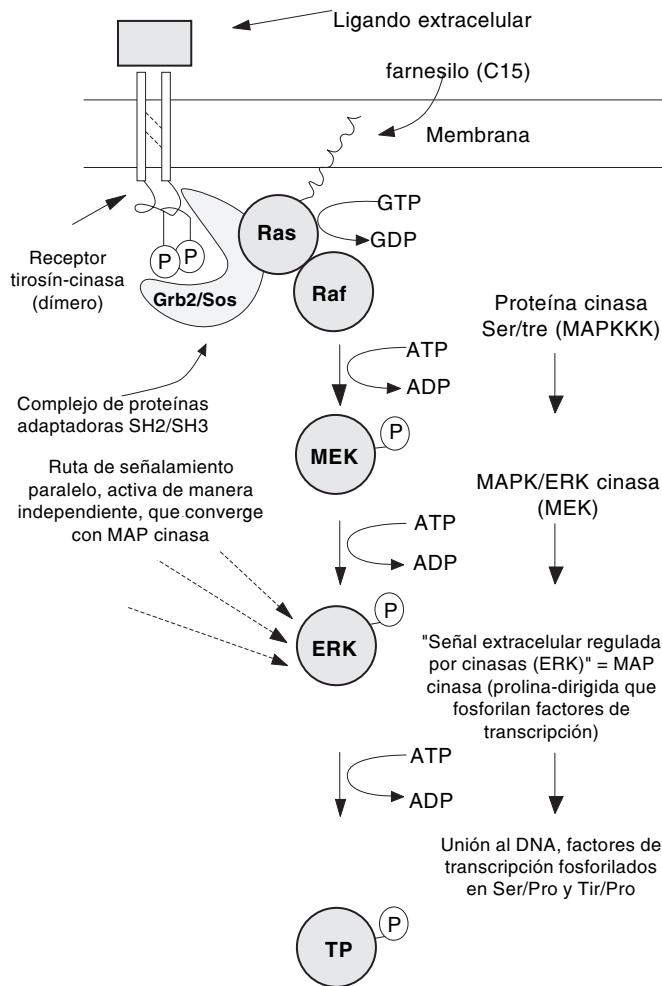


Figura 7. Vía de señalización activada por proteína cinasa mediada por Ras/Raf. En el esquema se muestra que la proteína Ras debe estar prenilada para poder dar inicio a la vía de señalamiento. MAPK = proteína cinasa activada por mitógenos. ERK = cinasa reguladora de señales extracelulares.

de colesterol en la enfermedad de Niemann-Pick tipo C (NPC).¹⁷ De forma interesante, estas proteínas contienen dominios codificados con un alto grado de similitud con las regiones transmembranales 2 a 6 de la HMG-CoA reductasa, la cual permite tener una región transmembranal que facilita la unión con el colesterol (figura 6).

Las células cultivadas resistentes a oxiesteroles expresan una proteína SCAP mutada

El DNAc de una forma muy activa de la proteína SCAP se aisló de una línea celular de ovarios de hámster resistente a los oxiesteroles. Los oxiesteroles son potentes reguladores del metabolismo del colesterol intracelular pero no pueden realizar el papel crucial del colesterol en las membranas, por lo

que las células mueren por ayuno de colesterol.¹⁸ Se han aislado clonas de células mutantes que son refractarias a los efectos reguladores de los oxiesteroles y algunas han mostrado codificar proteínas mutadas idénticas a la SCAP.¹⁹

Estas SCAP son más activas que las silvestres y resultan de una mutación sin sentido que cambia un aspártico por una asparagina en uno de los dominios membranales conservados. Cuando la proteína SCAP se expresó ectópicamente, estimuló la ruptura de la SREBPs más rápidamente que la SCAP no mutada cuando se expresa a niveles similares en células transfectadas.²⁰ Aparentemente, el aumento en la actividad de la forma mutante estimula la ruptura de SREBP aun en presencia de altas concentraciones de oxiesteroles que podrían normalmente inhibir a la SCAP silvestre, y por lo tanto, mata a las células normales.

SCAP se ha localizado en las membranas del retículo endoplásmico en donde se encuentran tanto la HMG-CoA reductasa y los SREBPs (figura 6). El contenido de colesterol de las membranas del retículo endoplásmico es relativamente bajo y cambios mínimos en su concentración podrían alterar significativamente la naturaleza fluida o el espesor de la bicaña lipídica. Con estas observaciones se ha sugerido que la SCAP es el sensor de niveles bajos de colesterol celular y estimula el procesamiento de SREBP, lo cual resulta en la activación de la captación de esteroles y en su biosíntesis.

Los defectos genéticos de la enfermedad de Niemann-Pick están localizados en un gen que codifica una proteína similar a la SCAP y a la HMG-CoA reductasa

La enfermedad de NPC es un desorden genético autosómico recesivo raro que afecta a las células al permitirles acumular en los lisosomas altos niveles de colesterol proveniente de la internalización de las LDL. El mayor foco de atención de la NPC fue recientemente definido por estudios de complementación y recayó sobre la proteína NPC1. El producto del gene normal predice una proteína de 1200 aminoácidos con varios dominios transmembranales.²¹ De manera interesante, el DNAc predice un segmento de la región membranal con un alto grado de similitud al sitio sensor de colesterol conservado en la HMG-CoA reductasa y la SCAP. La secuencia de varios alelos mutantes de la NPC1 predice múltiples proteínas mutadas independientes que alteran esta región. Además, la expresión de la NPC1 silvestre disminuye de manera importante la acumulación del colesterol lisosomal en los fibroblastos aislados de pacientes con NPC.

Una evaluación cuidadosa de la secuencia predicha de la proteína NPC1 en relación a otras proteínas muestra que el dominio homólogo sensor de colesterol está también presente en la proteína Patched. Esto es de particular interés ya que Patched es probablemente el receptor de la superficie celular para el patrón morfológico de las HH.

Los intermediarios de la síntesis de colesterol en la regulación del crecimiento celular y en el cáncer

Es conocido que la inhibición de la síntesis del colesterol puede estar asociado al proceso cancerígeno en las células animales. Este tema adquiere interés, ya que también se ha asociado la ingesta de colesterol con la aparición de algunos procesos tumorales. Sobre todo, adquiere relevancia la prenilación de proteínas que se asocian al DNA y ayudan en el control del crecimiento y duplicación celular. Esto se descubrió con el empleo de las estatinas, que son derivados metabólicos de los hongos y que tienen la propiedad de inhibir la síntesis de colesterol, con las cuales se observó que las células tratadas permanecían detenidas en la fase G1 de crecimiento.

Se demostró que los derivados del ácido mevalónico (MEV) se asocian a algunas proteínas, y que esta incorporación era independiente de la presencia de cilcoheximida o cloranfenicol, que son inhibidores de la síntesis de proteínas, lo que permitió sugerir que la incorporación de estos intermediarios es a nivel postraduccional. Recientemente se demostró que sólo dos intermediarios son incorporados a las proteínas, el todo-*trans*-farnesil y el todo-*trans*-geranilgeranilo, los cuales se unen covalentemente por un enlace tioéster a un residuo de cisteína.²²

Dentro de las proteínas preniladas descubiertas se encuentran la subunidad α de las proteínas G asociadas a membranas, la subunidad α de la fosfodiesterasa de GMPc, proteínas Ras relacionadas con todas las proteínas que unen GTP, dos proteínas nucleares, la prelaminina A y la prelaminina B, entre otras. Se conocen dos secuencias consenso para la prenilación de las proteínas, las de la clase I tienen una secuencia del carboxilo terminal conservada con cuatro residuos de aminoácidos, CAAX (C = cisteína; A = un aminoácido alifático; X = metionina, serina o alanina) y las de la clase II, donde el residuo X está sustituido por leucina o fenilalanina. La prenilación siempre está relacionada con la cisteína. Para el caso de algunas proteínas G de la familia Ras, se han encontrado la variante de CC/CXC (Cis-Cis o Cis-varios-Cis). Lo que determina si la proteína será unida al farnesil o al geranilgeranilo es la secuencia del carboxilo terminal; así, cuando X es un residuo de metionina, serina o alanina, la proteína será farnesilada, mientras que en presencia de un residuo de leucina o fenilalanina, la proteína será unida al geranilgeranilo.¹⁹

Por otro lado, las proteínas preniladas parecen distribuirse ampliamente entre los diferentes compartimentos celulares; de esta manera, las proteínas preniladas con un peso molecular menor a 30 kDa se encuentran en el citoplasma y vesículas membranales, mientras que las de peso molecular entre 50 y 70 kDa se asocian a la fracción nuclear.

Se han detectado tres enzimas involucradas con la prenilación de las proteínas: la farnesil-protein transferasa (FPTase) que funciona con motivos proteicos que contienen CAAX con

el residuo terminal conteniendo metionina, serina o alanina; la geranilgeranilo protein transferasa I (GGTase-I) que selecciona proteínas con motivos CAAX con el residuo terminal con leucina; y una GGTase-II específica para proteínas con terminación CC y posiblemente CXC, en donde las dos cisteínas son preniladas.

La forma en que estas proteínas preniladas participan en la regulación del ciclo celular y en el cáncer, es a través de la prenilación de Ras, el cual está íntimamente relacionado con los procesos de iniciación de la división celular (figura 7). De hecho, se ha propuesto que algunos compuestos que inhiben la actividad de algunas de estas enzimas o de la HMGCoA reductasa podrían ser alternativas en el tratamiento del cáncer. Esto ha sido el caso para los siguientes compuestos: el d-limoneno, las estatinas, el 6-fluoromevalonato y la dehidroepiandrosterona (DHEA), entre otros, pero será necesario hacer más estudios hasta encontrar un fármaco que sin efectos colaterales, pueda ser una solución a estos procesos neoplásicos que cobran tantas vidas anualmente.

Conclusión

Como se podrá ver, el colesterol juega una papel relevante en la fisiología animal, y al parecer, sus funciones han recorrido toda la escala evolutiva a diferentes niveles. También es cierto que el estudio de este lípido tan interesante aún no ha terminado de revelar todos los misterios que encierra, y seguramente, con los avances metodológicos y las técnicas de la biología molecular, se encontrarán respuestas a las múltiples interrogantes que aún permanecen sin contestar.

Agradecimientos

Los autores agradecen el apoyo que recibieron de la DGA-PA (IN202496) y del CONACyT (26096M) para la elaboración de este trabajo.

Referencias

1. Schroeder F, Frolov AA, Murphy EJ, Atshaves BP, Jefferson JR, Pu L, Wood LP, Foxworth WB & Kier AB. Recent advances in membrane cholesterol domain dynamics and intracellular cholesterol trafficking. *Proc Soc Exp Biol Med* 1996; 213: 150-177.
2. Ikonen E. Molecular mechanism of intracellular cholesterol transport. *Curr Opin Lipid* 1997; 8: 60-64.
3. Liscum L & Munn NJ. Intracellular cholesterol transport. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1438: 19-37.
4. Martínez F, Strauss JF. III Regulation of mitochondrial cholesterol metabolism. En *Subcellular Biochemistry*, Cap. 8, Vol. 28: Cholesterol, its Metabolism and Functions in Biology and Medicine. Ed. by R Bittman. Plenum Press, N.Y., USA, 1997: 205-234.
5. Sviridov D. Intracellular Cholesterol trafficking. *Histol Histopath* 1999; 14: 305-319.
6. Fielding CJ & Fielding PE. Intracellular cholesterol transport. *J Lipid Res* 1997; 38: 1503-1521.

7. Venter H, Genade S, Mouton R, Huisamen B, Harper IS & Lochner A. Myocardial membrane cholesterol: effects of ischemia. *J Mol Cardiol* 1991; 23: 1271-1286.
8. Herz J, Willnow TE & Farese RV Jr. Cholesterol, hedgehog and embryogenesis. *Nat Gen* 1997; 15: 123-124.
9. Farese RV Jr & Herz J. Cholesterol metabolism and embryogenesis. *Trends in Genetics* 1998; 14: 115-120.
10. Hammad SM, Barth JL, Knaak C & Argraves WS. Megalin acts in concert with cubilin to mediate endocytosis of high-density lipoproteins. *J Biol Chem* 2000; 275: 12003-12008.
11. Porter JA, Ekker SC, Park WJ, von Kessler DP, Young KE, Chen CH, Ma Y, Woods AS, Cotter RJ, Koonin EV, Beachy PA. Hedgehog patterning activity: role of a lipophilic modification mediated by the carboxyl-terminal autoprocessing domain. *Cell* 1996; 86: 21-34.
12. Beachy PA, Cooper MK, Young KE, von Kressler DP, Park W-J, Tanaka-Hall TM, Leahy DJ & Porter JA. Multiple roles of cholesterol in hedgehog protein biogenesis and signalling. In: *Cold Spring Harbor Symposium on Quantitative Biology* 1997; 62: 191-204.
13. Ingham PW. Transducing hedgehog: the story so far. *EMBO J* 1998; 17: 3505-3511.
14. Schmidt-Nielsen K. *Animal physiology: adaptation and environment*. Cambridge University Press, Cambridge, 1990: 129-168.
15. Botham KM. Cyclic AMP and the regulation of cholesterol metabolism. *Biochem Soc Trans* 1992; 20: 454-459.
16. Osborne TF & Rosenfeld JM. Related membrane domains in proteins of sterol sensing and cell signalling provide a glimpse of treasures still buried within the dynamic realm of intracellular metabolic regulation. *Curr Opin Lipidol* 1998; 9: 137-140.
17. Cruz JC & Chang TY. Fate of endogenously synthesized cholesterol in Nieman-Pick type C1 cells. *J Biol Chem* 2000; 275: 41309-41316.
18. Nohturff A, Hua X, Brown MS, Goldstein JL. Recurrent G-to-A substitution in a single codon of SREBP cleavage-activating protein causes sterol resistance in three mutant Chinese hamster ovary cell lines. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 13709-13714.
19. Edwards PA & Ericsson J. Sterol and isoprenoids: signalling molecules derived from the cholesterol biosynthetic pathway. *Annu Rev Biochem* 1999; 68: 157-185.
20. Sakai J, Nohturff A, Cheng D, Ho YK, Brown MS, Golstein JL. Identification of complexes between the COOH-terminal domains of sterol regulatory element-binding proteins (SREBPs) and SREBP cleavage-activating protein. *J Biol Chem* 1997; 272: 20213-20221.
21. Carstea ED, Morris JA, Coleman KG, Loftus SK, Zhang D, Cummings C, Gu J, Rosenfeld MA, Pavan WJ, Krizman DB, Nagle J, Polymeropoulos MH, Sturley SL, Ioannou YA, Higgins ME, Comly M, Cooney A, Brown A, Kaneski CR, Blanchette-Mackie EJ, Dwyer NK, Neufeld EB, Chang TY, Liscum L, Tagle DA, et al. Niemann-Pick C1 disease gene: homology to mediators of cholesterol homeostasis. *Science* 1997; 277: 228-31.
22. Coleman PS, Chen L-C & Sepp-Lorenzino L. Cholesterol metabolism and tumour cell proliferation. In: *Subcellular Biochemistry*, Vol. 28: *Cholesterol: Its functions and metabolism in Biology and Medicine*. Edited by R. Bittman. Plenum Press, New York, USA, 1997: 363-435.