

## **SERIE Nº 9. Metabolismo de Lípidos**

Los lípidos constituyen un conjunto de moléculas que desarrollan funciones muy variadas en el organismo. Su estado fuertemente reducido y su **hidrofobicidad permiten su acumulación de forma anhidra**, sin agua unida, y por lo tanto sin ningún peso extra de agua de solvatación. Por otro lado su hidrofobicidad también permite su acumulación en gotículas prácticamente inertes debido a la baja reactividad química que presentan.

Los triacilgliceroles cubren más de la mitad de las necesidades energéticas de algunos órganos, como el hígado, corazón o músculo esquelético en reposo. **La oxidación completa de los ácidos grasos proporciona un rendimiento energético muy superior que la oxidación de glúcidos o proteínas.** Esta gran diferencia radica en el fuerte estado reducido de las moléculas lipídicas.

### **Degradación de Triacilglicéridos**

Los triacilgliceroles se hidrolizan por la acción de una serie de enzimas denominadas genéricamente lipasas, las cuales están sometidas a un **fuerte control hormonal**. La activación e inhibición de la enzima **Triacilglicerol lipasa** es el principal mecanismo regulador.

La Triacilglicerol lipasa cataliza la **hidrólisis de los enlaces éster de los ácidos grasos del carbono 3 del glicerol**. A continuación actuarán la **diacilglicerol lipasa** y **monoacilglicerol lipasa**, obteniéndose finalmente 3 ácidos grasos y glicerol.

El **glicerol** obtenido en la degradación de triacilgliceroles, **es fosforilado y oxidado a dihidroxiacetona fosfato**, un metabolito intermediario de la vía glucolítica, facilitando su incorporación a esta vía catabólica. Estas reacciones permiten que esta molécula sea utilizada en procesos degradativos o bien, dependiendo de las necesidades metabólicas del organismo sea desplazado hacia rutas anabólicas.

### **Lipólisis**

Los ácidos grasos son degradados por  $\beta$ -oxidación. En una célula animal, las etapas previas a este proceso son la activación del ácido graso y su pasaje a la mitocondria.

Los ácidos grasos libres que se encuentran en el citoplasma son activados energéticamente por una enzima situada en la membrana mitocondrial externa, la **Acil-CoA- sintetasa**. El proceso transcurre en dos etapas: en **primer lugar el ácido graso reacciona con ATP para formar un Aciladenilato y Pirofosfato** (éste es hidrolizado inmediatamente, haciendo que la reacción sea irreversible), y en **segundo lugar**, se transfiere el enlace fosfato de alta energía a un enlace tioéster, también de alta energía, **reaccionando el CoA con el Aciladenilato para dar Acil-CoA y AMP**. La activación de un ácido graso supone un **coste energético de dos enlaces de alta energía** por molécula de ácido graso.

Como la **activación de los ácidos grasos es un proceso citoplasmático y su oxidación es en la matriz mitocondrial**, son **transportados** mediante un proceso en el que participan las proteínas **Acil-Carnitina transferasa I y Acil-Carnitina transferasa II**,

y la **carnitina**. El ácido graso activado (Acil-CoA) se une a la carnitina formando la **Acil-Carnitina**, compuesto que **puede atravesar el espacio intermembrano**.

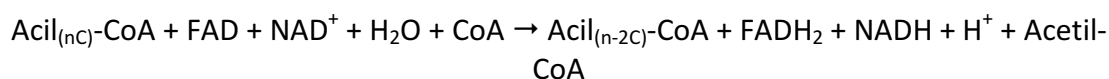
La  **$\beta$ -oxidación** es un proceso mediante el cual los ácidos grasos almacenados en los tejidos son utilizados por las células de los **organismos aeróbios para producción de Acetil-CoA y energía**.

Este proceso se lleva a cabo en una secuencia de varios ciclos. Cada uno de los ciclos está formado por **cuatro reacciones**:

- **Oxidación por FAD**: consiste en la oxidación del ácido graso por la enzima **Acil-CoA deshidrogenada**, que cataliza la **formación de un doble enlace** entre en carbono  $\alpha$  o carbono dos y el carbono  $\beta$  o carbono 3.
- **Hidratación**: del enlace entre los carbonos  $\alpha$  y  $\beta$ . Se trata de una reacción llevada a cabo por la enzima **Enoil-CoA hidratasa**, dando lugar al producto final L-3-hidroxiacil-CoA.
- **Oxidación por NAD<sup>+</sup>**: es la oxidación del producto final del paso anterior, convirtiendo el **grupo hidróxido en un grupo carbonilo** y dando lugar al producto final 3-cetoacil-CoA. La enzima que realiza esta oxidación se llama **L-3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa**.
- **Tiólisis**: consiste en la separación del 3-cetoacil-CoA por el grupo tiol de otra molécula de CoA, que es insertado entre los carbonos  $\alpha$  y  $\beta$ . La enzima que lleva a cabo la tiólisis es la  **$\beta$ -cetotiolasa**. EL producto final de este último paso es **una molécula de Acetil-CoA y una de Acil-CoA con dos carbonos menos**.

En cada ciclo se separa un fragmento de dos carbonos de la molécula de Acil-CoA resultante del último paso. Se repite hasta que en su último ciclo se rompe la molécula de cuatro carbonos de Acil-CoA para formar dos moléculas de Acetil-CoA.

El balance por vuelta será:



Al momento de determinar el balance energético total debe tenerse en cuenta el gasto de activación del ácido graso.

Los **ácidos grasos de número impar de átomos de carbono** se metabolizan igual que los de número par, es decir en la misma secuencia de reacciones en la  **$\beta$ -oxidación**. Sin embargo en la última vuelta quedan 5 átomos de carbono, que por ruptura **genera una molécula de 2 átomos de carbono (Acetil-CoA) y otra de 3 átomos de carbono (Propionil-CoA)**.

En el **hígado** de mamíferos el **Propionil-CoA se carboxila y da Succinil-CoA**, un intermediario del Ciclo de Krebs que puede dar malato, que a su vez por gluconeogénesis puede generar glucosa.

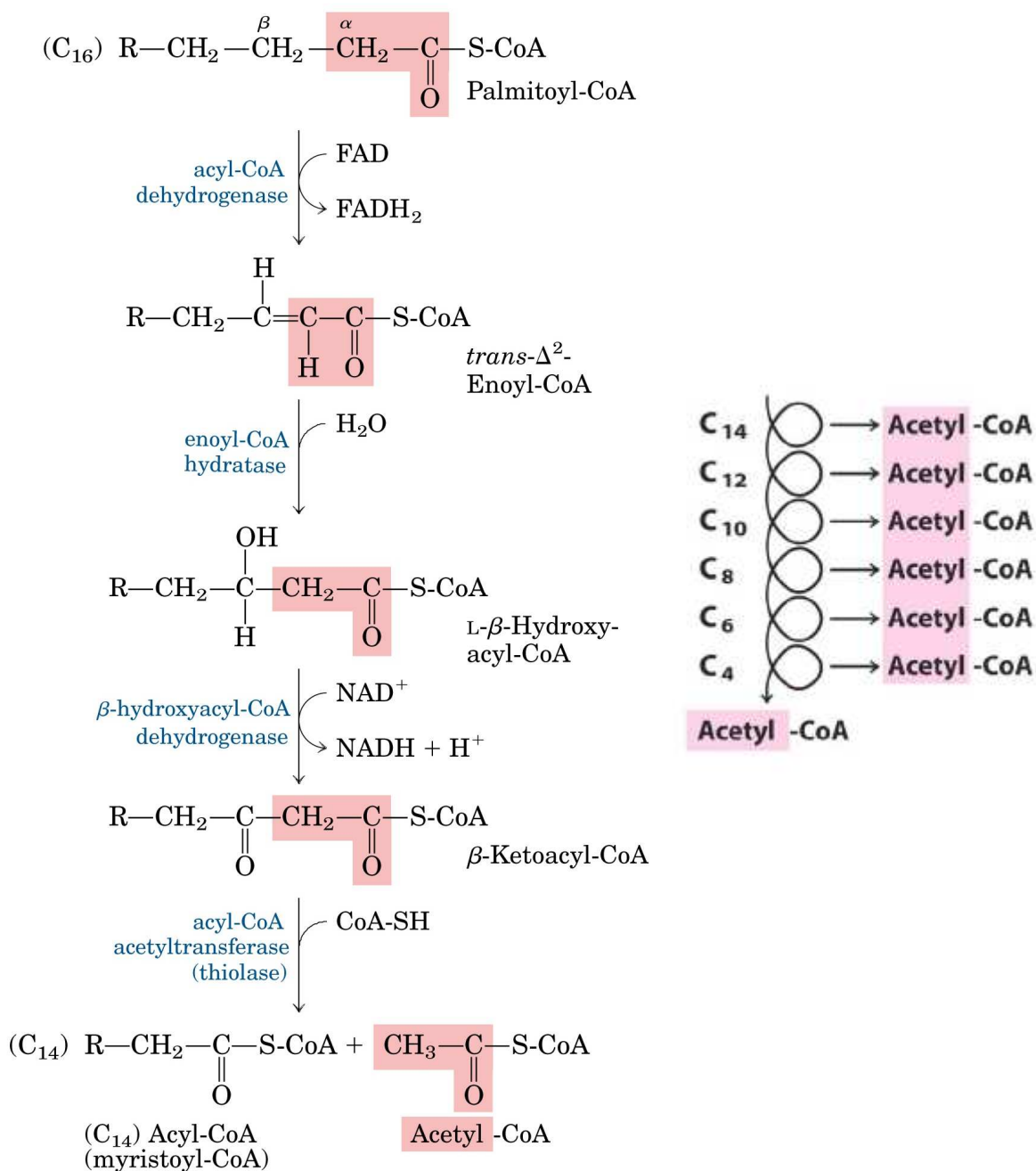
Además de los ácidos grasos saturados, también se degradan **ácidos grasos insaturados**; este tipo de moléculas requiere la actuación de otras enzimas, además de las de la  $\beta$ -oxidación.

Si el **doble enlace se encuentra situado en posiciones impares**, como el que se forma entre los átomos de carbono en la  $\beta$ -oxidación, la reacción añadida se reduce al

cambio de posición de los sustituyentes en el doble enlace, **pasando de la configuración cis a posición trans por la isomerasa.**

Si el **doble enlace se encuentra situado en posiciones pares**, son utilizadas dos enzimas, una **reductasa que cambia la localización del doble enlace mediante la reducción de la molécula**, y la **isomerasa que cambia la configuración de cis a trans del enlace.**

**La existencia de dobles enlaces, elimina la primera reacción de la  $\beta$ -oxidación, por lo tanto hay una oxidación menos**, y consecuentemente, se generará un menor número de coenzimas reducidos, lo que se traducirá en un menor rendimiento energético.



## Lipogénesis

La síntesis de ácidos grasos comienza con la **carboxilación, dependiente de ATP y HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, de Acetil-CoA** en un compuesto de 3 átomos de carbono, el **Malonil-CoA**. Esta activación es catalizada por la **Acetil-CoA Carboxilasa** que requiere biotina como coenzima.

La síntesis de un ácido graso se puede resumir en 4 pasos, que se describen a continuación.

- **Unión de los precursores**, Acetil CoA y Malonil CoA, a la enzima **Ácido Graso sintasa**, a través de las **Transacetilasas**.
- **Condensación de la Acetil CoA y Malonil CoA** catalizada por la **β-cetoacil-ACP sintasa**, con pérdida de CO<sub>2</sub> de esta última.
- **Reducción del grupo cetona** con poder reductor del **NADPH**, producido en el Ciclo de las Pentosas. Enzima responsable **β-cetoacil-ACP reductasa**.
- **Deshidratación del alcohol**, generando un alqueno por la acción de la **3-Hidroxiacil-ACP deshidratasa**.
- **Reducción del doble enlace generado**, con aporte de poder reductor de NADPH nuevamente y catalizada por la **Enoil-ACP reductasa**.

La síntesis continúa por repetición de los pasos anteriores con el crecimiento de la cadena del ácido graso de a 2 átomos de carbono por vuelta.

Las reacciones para la síntesis de un ácido graso son las mismas en diferentes organismos. Sin embargo en animales y plantas se requieren de enzimas adicionales para generar una cadena mayor a 16 átomos de carbono y para generar ácidos grasos insaturados.

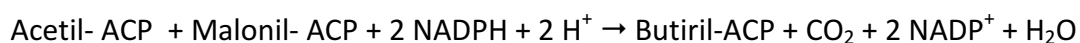
Los **ácidos grasos de cadena más larga** se obtienen por medio de reacciones de elongación, catalizadas por enzimas **elongasas** situadas en la cara citoplasmática del retículo endoplásmico liso.

La insaturación o formación de dobles enlaces (cis) se realiza a través de un complejo enzimático oxidasa (**Acil-CoA desaturasa**), que utiliza O<sub>2</sub> y NADH (o NADPH).

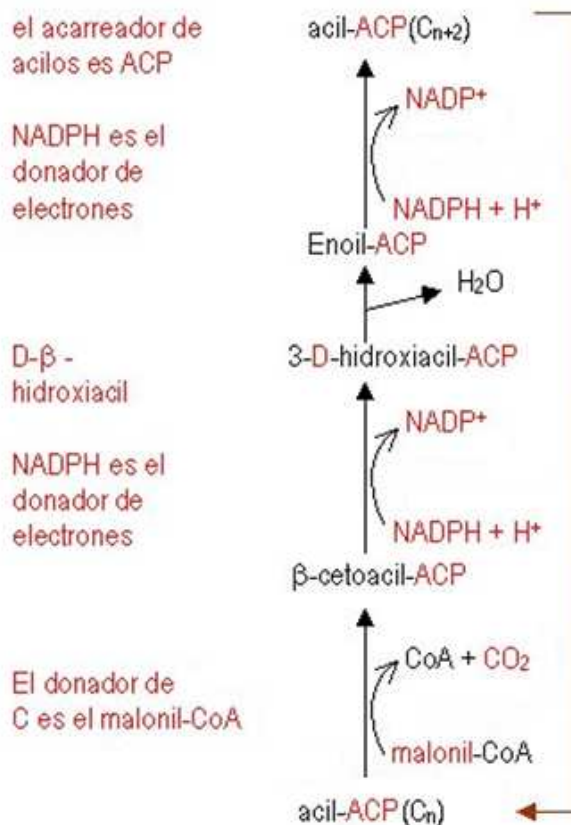
El **Acetil-CoA utilizado** en la síntesis de ácidos grasos puede provenir de un **excedente de glúcidos ingeridos** y degradados a través de la vía glucolítica hasta piruvato. En el interior de la mitocondria, el piruvato da lugar a Acetil-CoA. Otra fuente de Acetil-CoA son los **excedentes de aminoácidos**, cuyos esqueletos carbonados dan lugar a Acetil-CoA o a piruvato, y pueden ser utilizados en la formación de ácidos grasos.

La mayor parte del Acetil-CoA, independientemente de su origen, se obtiene en la mitocondria, y para participar en la ruta sintética debe transferirse al citoplasma; sin embargo, la membrana mitocondrial es impermeable y se ha de utilizar un sistema de transporte, que es la molécula de citrato, a través de la denominada **lanzadera del citrato**.

El costo energético por vuelta será:



Al momento de determinar el gasto energético total debe tenerse en cuenta el consumo de energía utilizado en la activación del Acetil-CoA.



### Cetogénesis

Ocurre en el hígado, específicamente en la **matriz mitocondrial de las células hepáticas**; el proceso **se inicia con la condensación de dos moléculas de Acetil-CoA** para iniciar la formación de los cuerpos cetónicos (acetoacetato, acetona y β-hidroxibutirato).

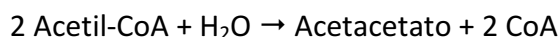
El **hígado es el principal órgano de producción** de cuerpos cetónicos ya que dispone las enzimas necesarias para sintetizarlos, pero este **es incapaz de utilizarlo** con fines energéticos. Así, los cuerpos cetónicos pasan desde las mitocondrias de los hepatocitos hacia la circulación donde son captados por los tejidos periféricos.

En condiciones normales, el cerebro no utiliza cuerpos cetónicos; solo después del ayuno prolongado el sistema nervioso experimenta una adaptación que los habilita a oxidarlos. El corazón, músculos esqueléticos y otros tejidos metabolizan los cuerpos cetónicos y lo transforman en Acetil-CoA.

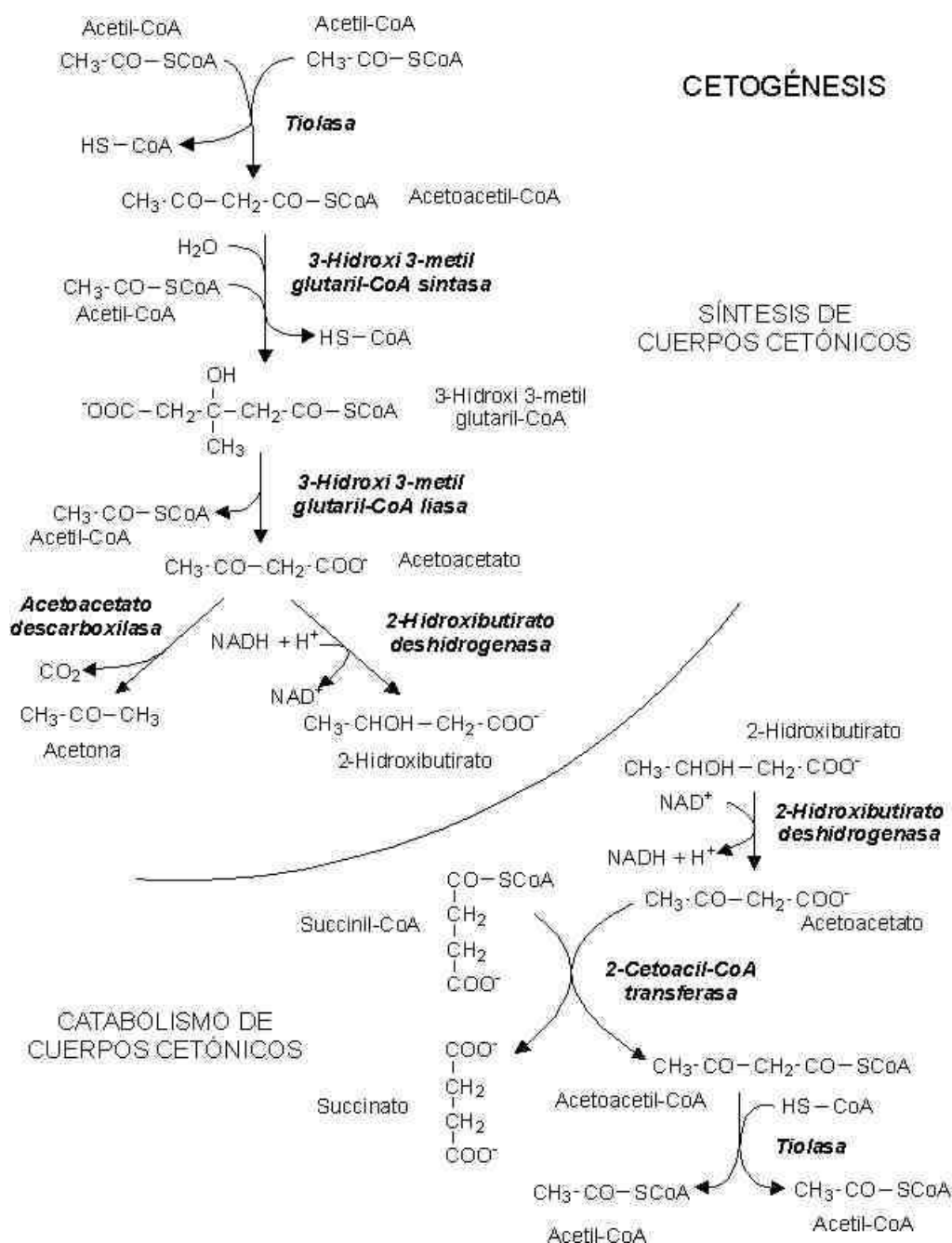
El acetoacetato se forma a partir de Acetil-CoA en tres etapas:

- **Condensación de dos moléculas de Acetil-CoA para formar acetoacetyl-CoA**, reacción catalizada por la **Tiolasa**. Es la etapa inversa de la tiólisis en la β-oxidación de los ácidos grasos.
- **Formación de 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA(HMG-CoA) a partir de Acetoacetyl-CoA, Acetil-CoA y agua**. Condensación catalizada por la **Hidroximetilglutaril-CoA sintasa**. Esta reacción es impulsada gracias a la ruptura del enlace tioéster del acetyl-CoA.
- **Escisión del 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA en Acetacetato y Acetil-CoA**, catalizada por la **Hidroximetilglutaril liasa**.

La suma de estas tres etapas sería:



El **Acetacetato** puede ser posteriormente reducido a **3-hidroxiacetato** en la matriz mitocondrial por la **D-3-hidroxiacetato deshidrogenasa**. También puede **descarboxilarse** lenta y espontáneamente a **Acetona**.



## EJERCITACIÓN

1) Teniendo en cuenta la vía esquematizada en la Figura N° 1, resuelva los siguientes interrogantes:

- Identifique en el acil-CoA el carbono  $\alpha$  y el carbono  $\beta$ .
- Identifique las reacciones donde participan oxidoreductasas e indique cuántas coenzimas reducidas ( $\text{FADH}_2$  y  $\text{NADH} + \text{H}^+$ ) se generan por "vuelta".
- ¿Qué destino tendrán las moléculas de Acetil-CoA en condiciones de demanda energética?
- ¿Cuántas veces deben repetirse estas reacciones para degradar completamente al ácido palmítico?

2) Indique si las siguientes afirmaciones son Verdaderas (V) o Falsas (F). En caso de responder falso, explique porque lo son.

- La primera de la secuencia de reacciones de la  $\beta$ -oxidación consiste en la deshidrogenación de los átomos de carbono  $\alpha$  y  $\beta$  del Acil-CoA formando un doble enlace en posición trans.
- La fuente de carbono para la biosíntesis de ácidos grasos es el Acetil-CoA citosólico ya que el proceso de biosíntesis de los ácidos grasos tiene lugar en el citosol.
- El conjunto de reacciones de la  $\beta$ -oxidación se repetirá de forma secuencial, de manera que en cada actuación sobre la molécula de Acil-CoA, se irá generando de forma neta una molécula de Propionil-CoA y un Acil-CoA con dos carbonos menos.
- La enzima Hidroxiacil-CoA deshidrogenasa, que participa en la  $\beta$ -oxidación de los ácidos grasos, es específica del isómero D y utiliza como coenzima la molécula de  $\text{NAD}^+$ .

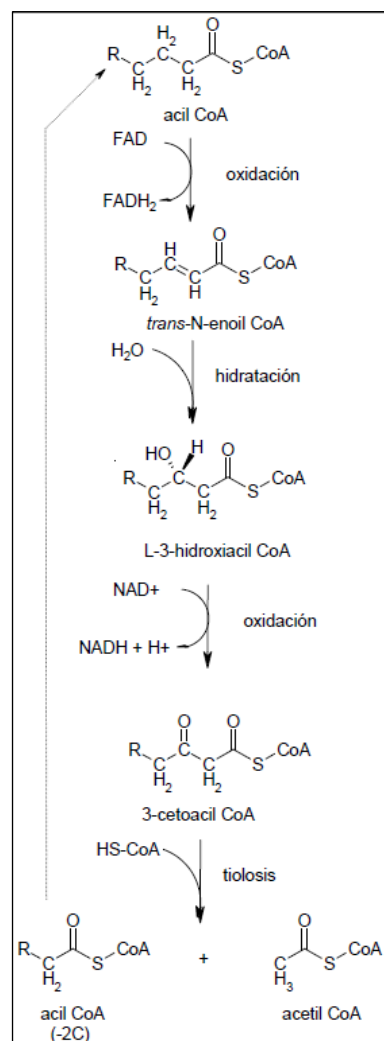


Figura N° 1

3) ¿Cuáles son los pasos previos a la  $\beta$ -oxidación que un ácido graso debe seguir?

4) Calcule el rendimiento en ATP que se produce al oxidarse totalmente 1 mol de Ácido Esteárico, explicando de donde proviene cada molécula de ATP.

5) ¿Cuál es el fundamento del uso de Carnitina?

6) En que caso la producción de ATP es mayor: ¿para un ácido graso saturado o para uno insaturado de igual número de carbonos? Fundamente su respuesta.

7) Complete las siguientes frases.

- a) La síntesis de cuerpos cetónicos y \_\_\_\_\_ comienza a partir de la condensación de dos moléculas de \_\_\_\_\_. Una vez formado el Acetoacetyl-CoA, si actúa la Hidroximetilglutaril-CoA sintasa se obtendrán \_\_\_\_\_, pero si lo hace la \_\_\_\_\_ el proceso se desvía hacia la síntesis de colesterol.
- b) Las \_\_\_\_\_ circulan principalmente en sangre y su función es transportar lípidos. Los \_\_\_\_\_ transportan mayoritariamente triglicéridos desde el intestino al hígado. Las VLDL transportan lípidos desde el \_\_\_\_\_ hacia los \_\_\_\_\_. Las lipoproteínas remanentes de las VLDL, son las \_\_\_\_\_ que ingresan a la célula por \_\_\_\_\_ y depositan los ésteres de colesterol. El exceso de lípidos en los tejidos periféricos es transportado hacia el \_\_\_\_\_ por las \_\_\_\_\_.

8) Teniendo en cuenta la vía esquematizada en la Figura N° 2, resuelva los siguientes interrogantes:

- a) Indique que tipo de estructura posee el compuesto que debe ubicarse en el cuadro.
- b) ¿Qué molécula se une al compuesto de 4 átomos de carbono resultante de la reacción 4 para formar un ácido graso de mayor número de carbonos?
- c) Identifique las reacciones donde participan oxidoreductasas e indique qué vía metabólica suministra dicho poder reductor.
- d) ¿Cuántas veces deben repetirse estas reacciones para formar el ácido palmítico?

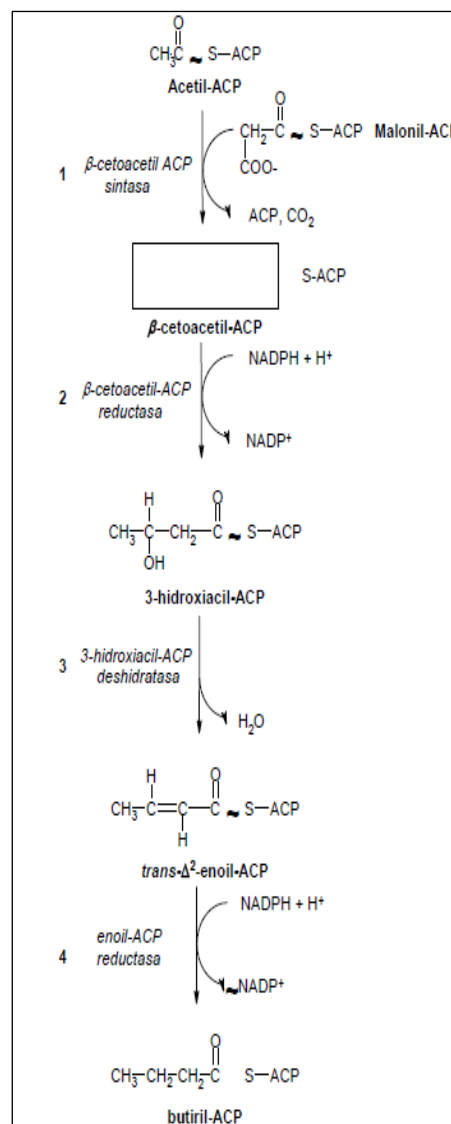


Figura N° 2

9) Realice un esquema de la cetogénesis. ¿Porqué la formación de cuerpos cetónicos cobra importancia durante el ayuno?

10) Explique brevemente la degradación de triacilglicéridos. ¿Hacia dónde se dirigen los ácidos grasos y el glicerol?