

## Metabolismo de los lípidos

- Digestión y absorción de lípidos.
  - Transporte de lípidos.
- Degradación de Ácidos Grasos.
  - Cuerpos cetónicos.
- Biosíntesis de Ácidos Grasos
- Metabolismo del colesterol. Regulación molecular.

# METABOLISMO DE LIPIDOS

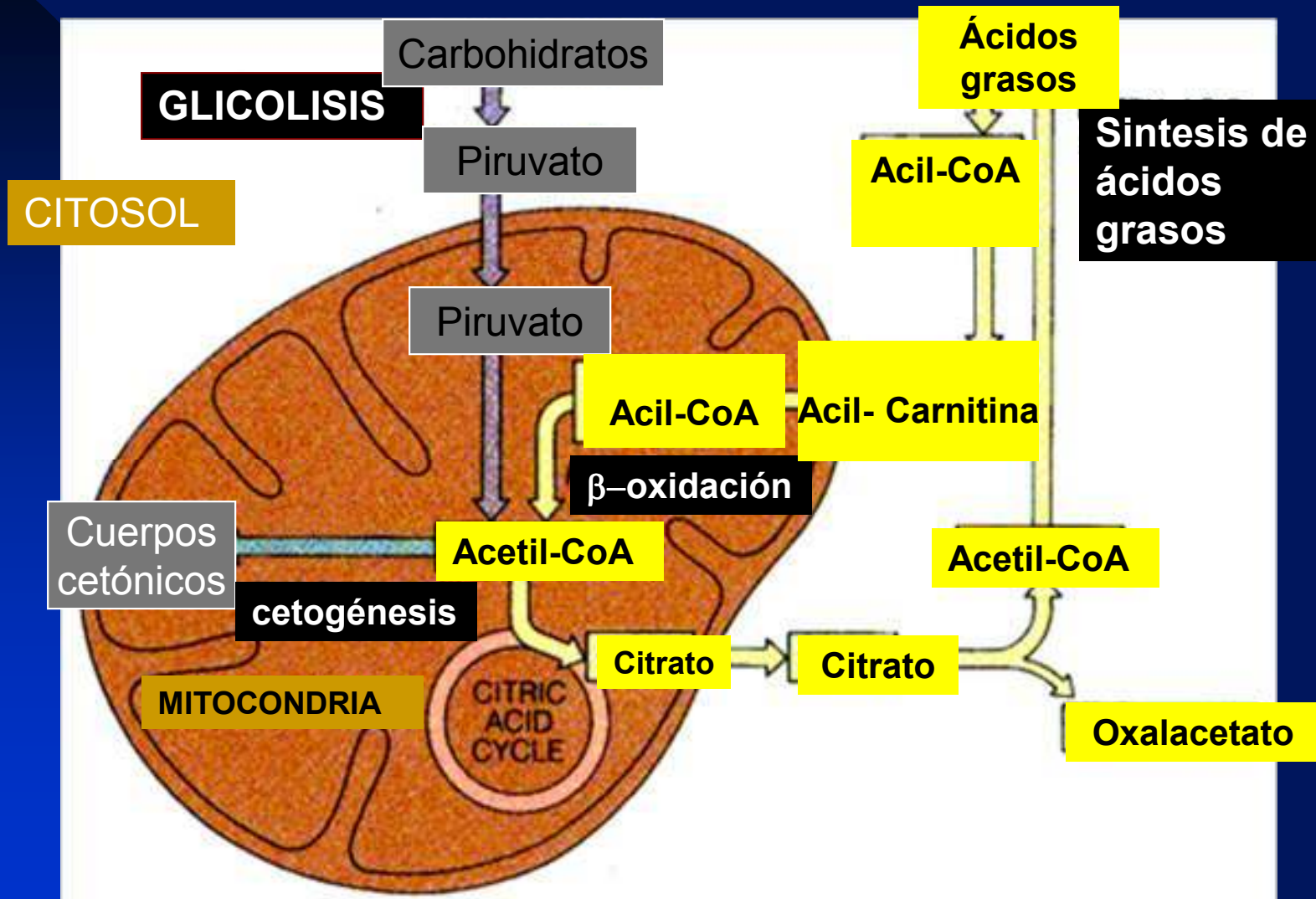
- **Biosíntesis de ácidos grasos saturados.**
- **Complejo multienzimático: Acido graso sintasa.**
- **Regulación hormonal**
- **Requerimientos energéticos.**
- **Metabolismo del colesterol**

# Funciones de los lípidos

- **Componentes de membranas**
- **Fuente de reserva energética**
- **Reguladores Biológicos**
- **Pigmentos (retinol, carotenos)**
- **Cofactores (vitamina K)**
- **Detergentes (ácidos biliares)**
- **Transportadores (dolicoles)**
- **Hormonas (derivados de la vitamina D, hormonas sexuales)**
- **Mensajeros celulares (eicosanoides, derivados de fosfatidil inositol)**
- **Ancladores de proteínas**

- **Cuando la ingesta supera las necesidades energéticas, el exceso se almacena como reserva en forma de grasas.**
- **Los restos de acetil-CoA provenientes de la  $\beta$ -oxidación y de la degradación de glucosa o de las cadenas carbonadas de algunos aac, pueden utilizarse para sintetizar nuevos AG.**
- **Estos se incorporan al glicerol para ser almacenados como grasa de depósito.**
- **La síntesis de AG de hasta 16 C ocurre en el citoplasma y se conoce como SINTESIS DE NOVO.**
- **La elongación de AG preexistentes se realiza en las mitocondrias.**

# Relación entre el Metabolismo de los H. de C. y la Biosíntesis de Ácidos Grasos



**Cuando la ingesta supera las necesidades celulares**



**Acetil-CoA proveniente de hidratos de carbono y aminoácidos es utilizado para la síntesis de ácidos grasos**

**Estos se incorporan al glicerol para ser almacenados como grasa de depósito.**

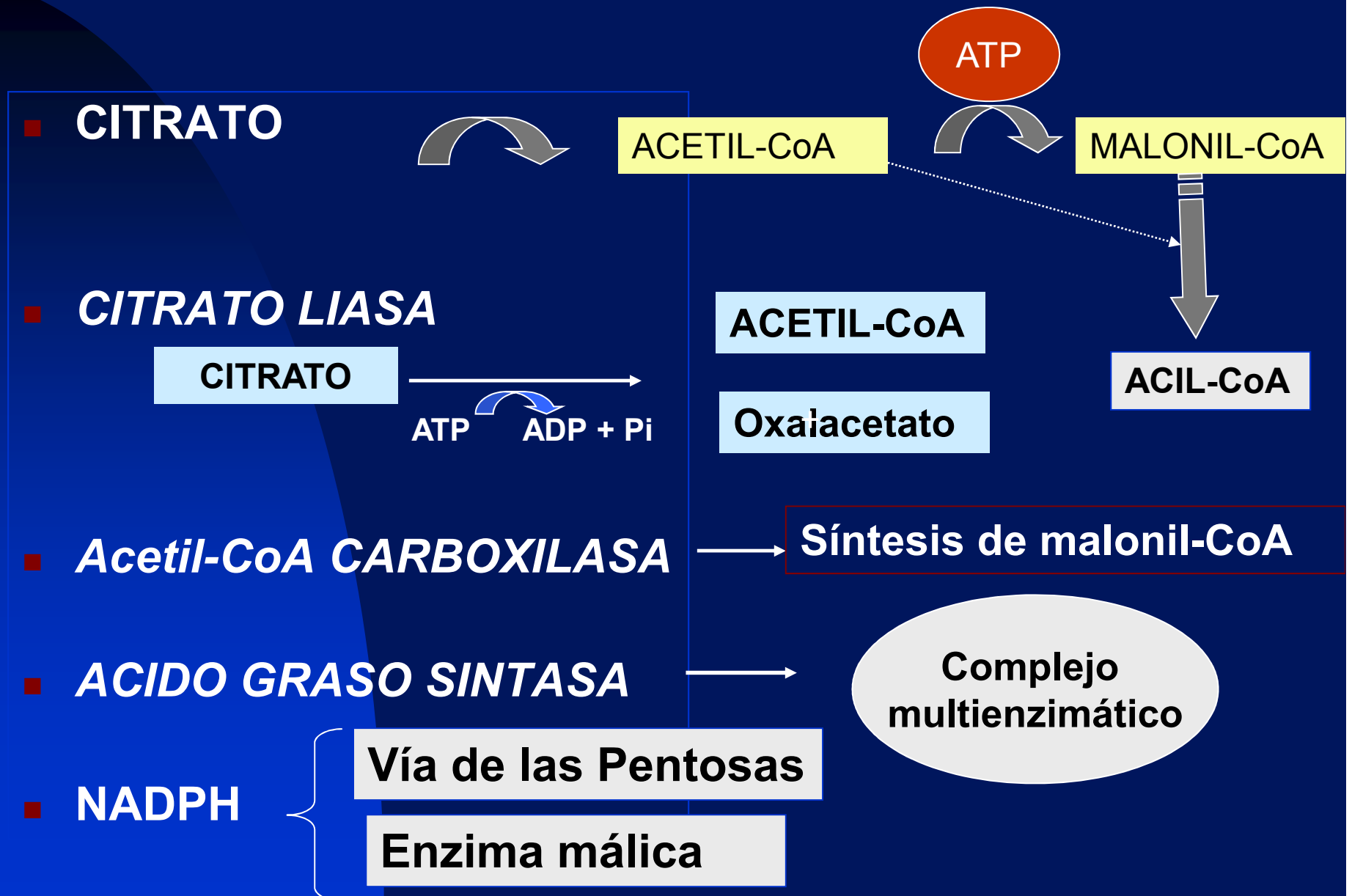
# Características generales de la Biosíntesis de ácidos grasos

- ❖ Es muy activa en hígado, tejido adiposo, glándula mamaria
- ❖ La biosíntesis de AG (lipogénesis) tiene lugar en el CITOSOL, en plantas en los CLOROPLASTOS
- ❖ Es un proceso endergónico: Utiliza ATP
- ❖ Consume equivalentes de reducción : NADPH
- ❖ Es activa cuando el aporte energético es superior a las necesidades de la células

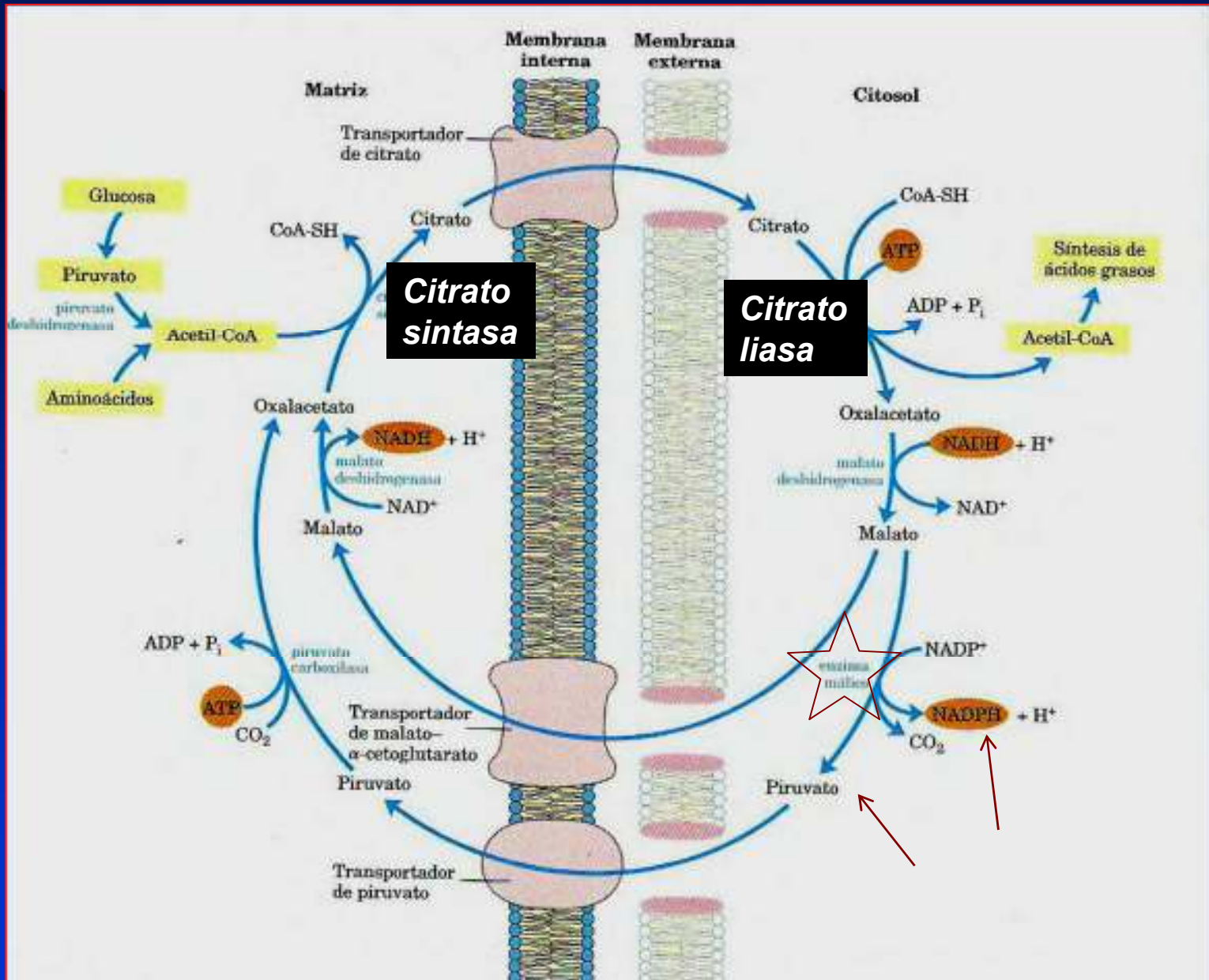
- Los **AG** se sintetizan en citosol a partir de acetil-CoA.
- El Acetil-CoA que se produce en mitocondria debe estar disponible en citosol
- La membrana mitocondrial interna es impermeable a acetil-CoA.
- El citrato es el compuesto que permite disponer de Acetil-CoA en citosol



# Procedencia de Acetil CoA , Enzimas y Poder reductor



# SALIDA DE ACETILOS DE LA MITOCONDRIA AL CITOSOL



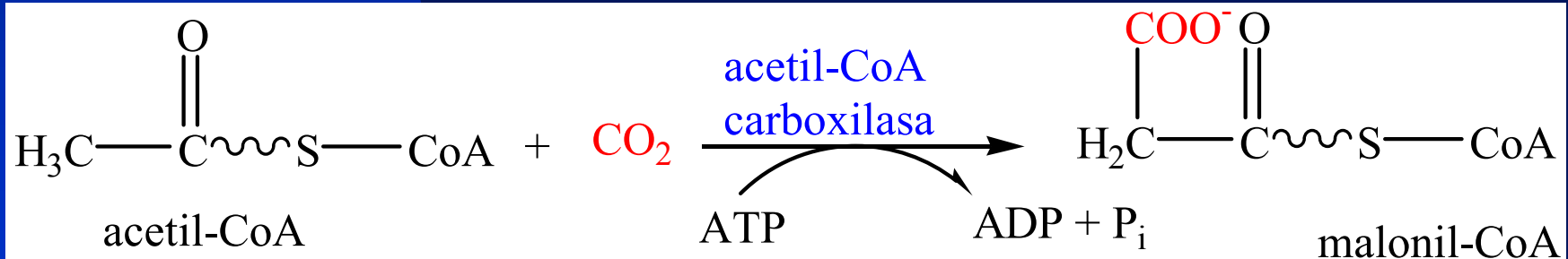
# **Etapas de la Síntesis de Ac. Grasos**

## **Comprende:**

- 1. Formación de malonil-CoA.**
- 2. Reacciones catalizadas por el complejo multienzimático de la Ácido graso sintetasa.**

# 1) Formación de malonil-CoA

- Es una carboxilación que requiere  $\text{HCO}_3^-$  como fuente de  $\text{CO}_2$ .
- Cataliza: **acetil-CoA carboxilasa** que usa biotina (Vit B<sub>7</sub>) como coenzima.
- Es el principal sitio de regulación de la síntesis de **AG**



# Acetil-CoA Carboxilasa

## Acetil-CoA Carboxilasa

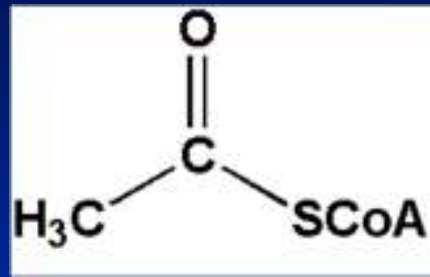
-Proteína transportadora de biotina

-*Biotina carboxilasa*

-*Transcarboxilasa*

Biotina: Grupo prostético de la  
*acetil-CoA Carboxilasa*

# REACCION Y REGULACIÓN DE LA ACETIL-CoA CARBOXILASA



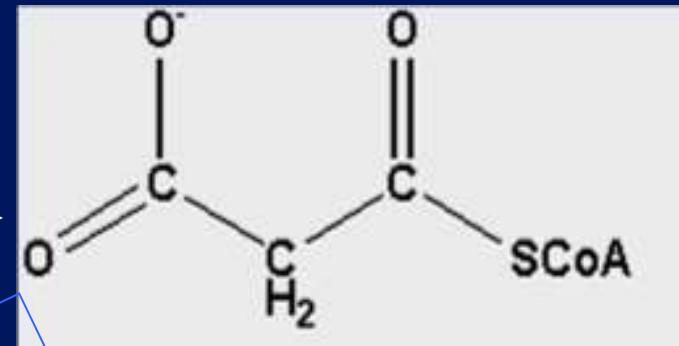
Acetil-CoA



ATP → ADP + Pi

Acetil-CoA carboxilasa

biotina



+ H+

Malonil-CoA

Acetil-CoA carboxilasa

Dímero

Inactiva

Citrato

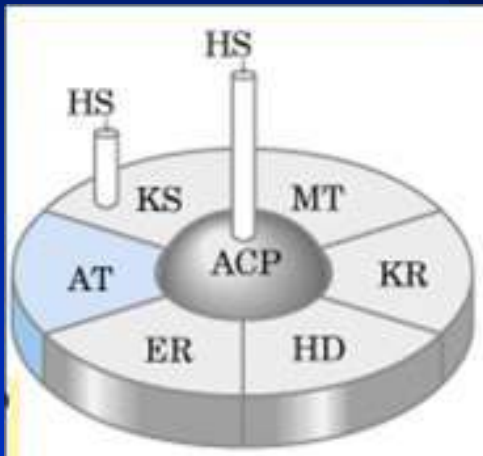
Ac.G. de cadena larga

Forma filamentosa

Activa

## 2) Reacciones de la acido graso sintetasa

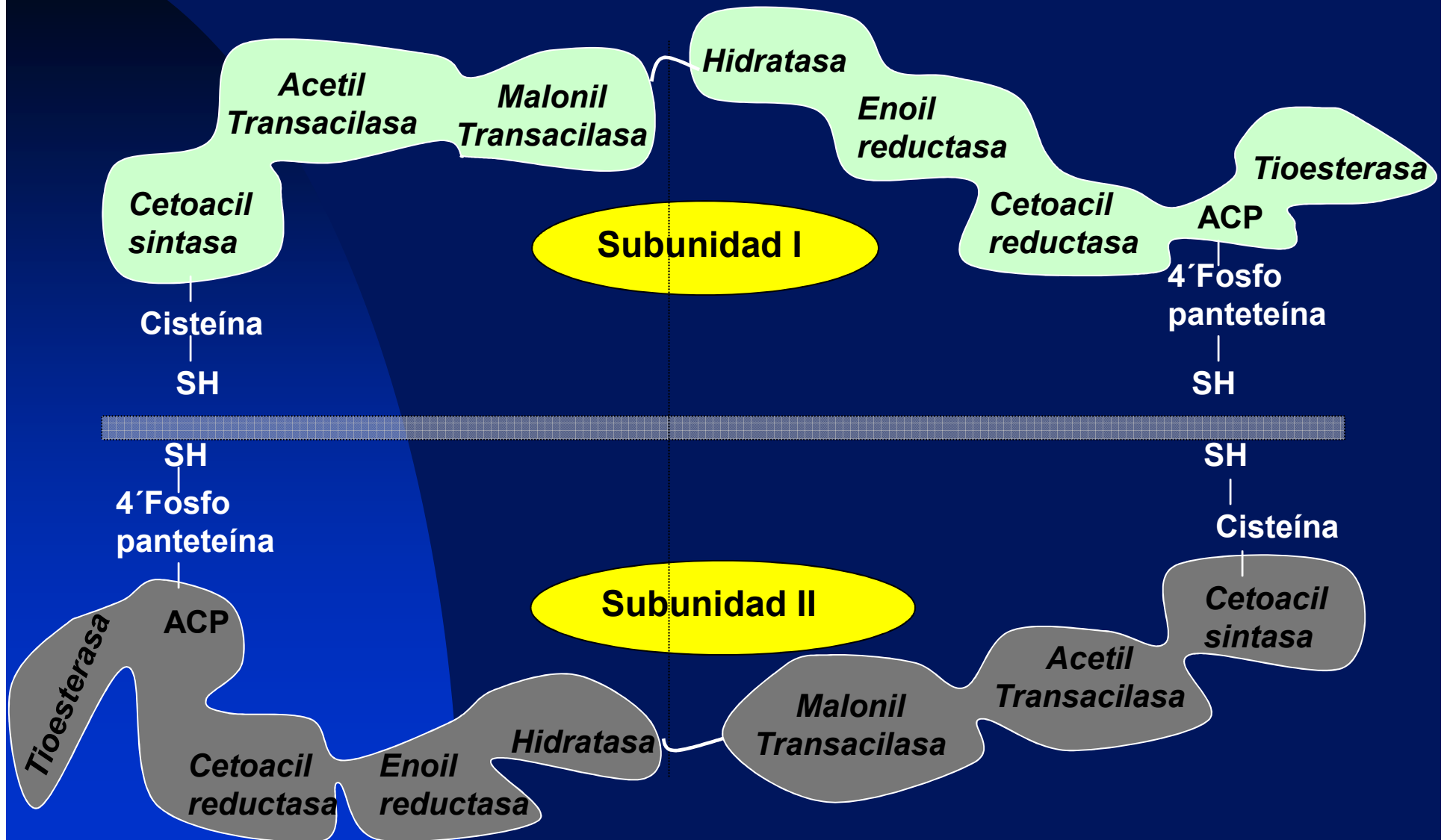
- Cataliza la síntesis de AG de hasta 16 C.
- Formada por 2 subunidades idénticas con orientación opuesta, cada una con 3 dominios:



Una subunidad de Acido Graso Sintetasa.

- ★ **Dominio 1:** ingreso de sustratos y unidad de condensación. Contiene 3 enzimas:
  - **Acetil transferasa (AT)**
  - **Malonil transferasa (MT)**
  - **Enzima condensante (KS) o Cetoacil sintasa con resto de Cisteína.**
- **Dominio 2:** unidad de reducción. Contiene 3 enzimas:
  - **Cetoacil reductasa (KR)**
  - **Hidroxiacil deshidratasa (HD)**
  - **Enoil reductasa (ER)**
  - Posee la porción transportadora de acilos ACP.
- **Dominio 3:** liberación de AG. Posee la enzima:
  - **Tioesterasa o Deacilasa.**

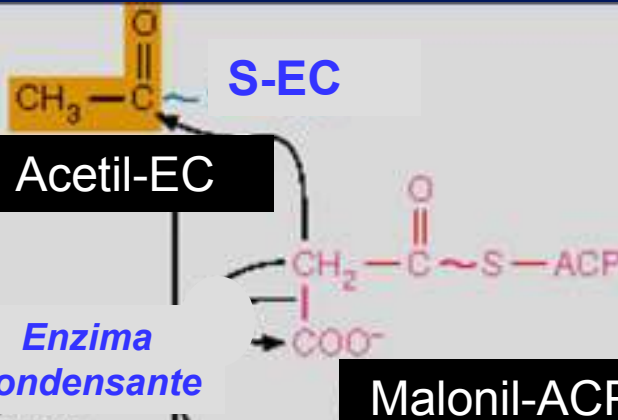
# Esquema Complejo ácido graso sintasa



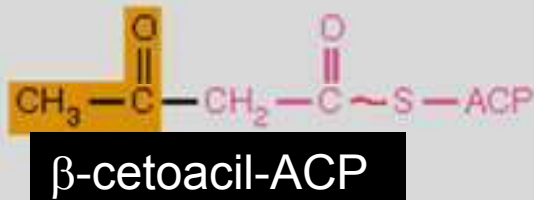


# REACCIONES DE LA BIOSINTESIS

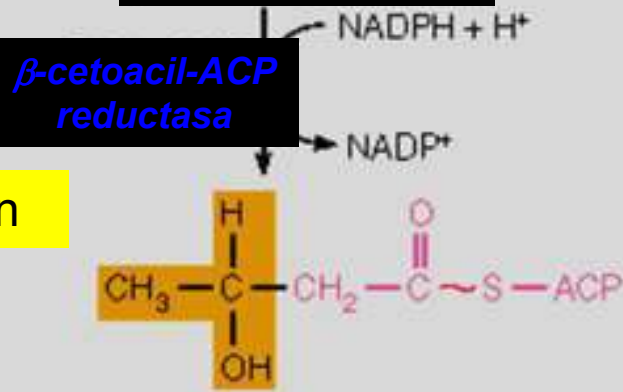
1º CICLO



Condensación

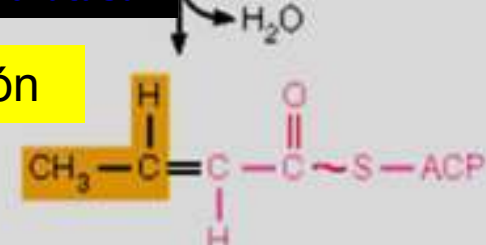


Reducción



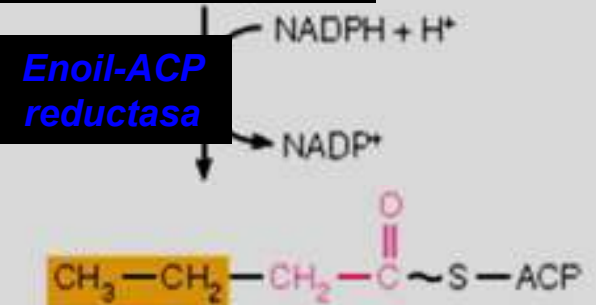
Deshidratación

**3-OH-acil-ACP deshidratasa**



Reducción

**Δ<sup>2</sup> butenoil-ACP**



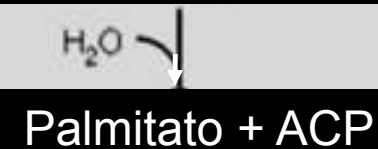
2º CICLO

**Hexanoil-ACP**

3º-7º CICLO

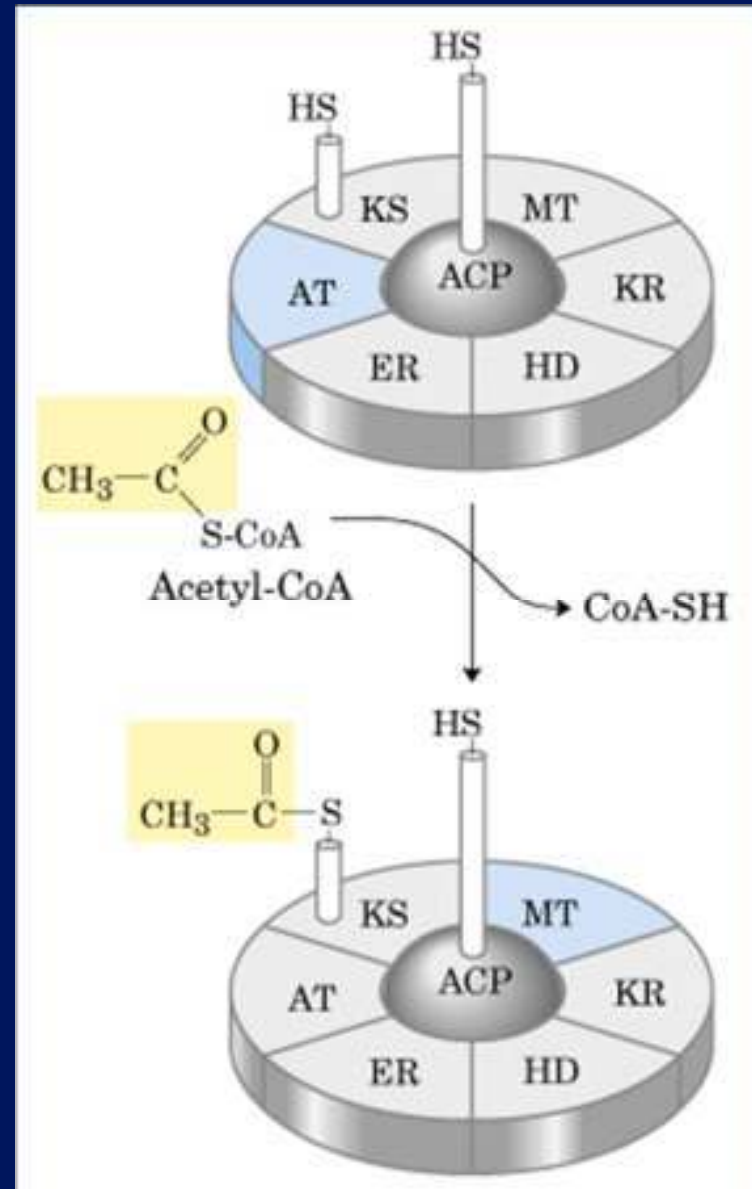
**Palmitoil (C16)-ACP**

Hidrólisis



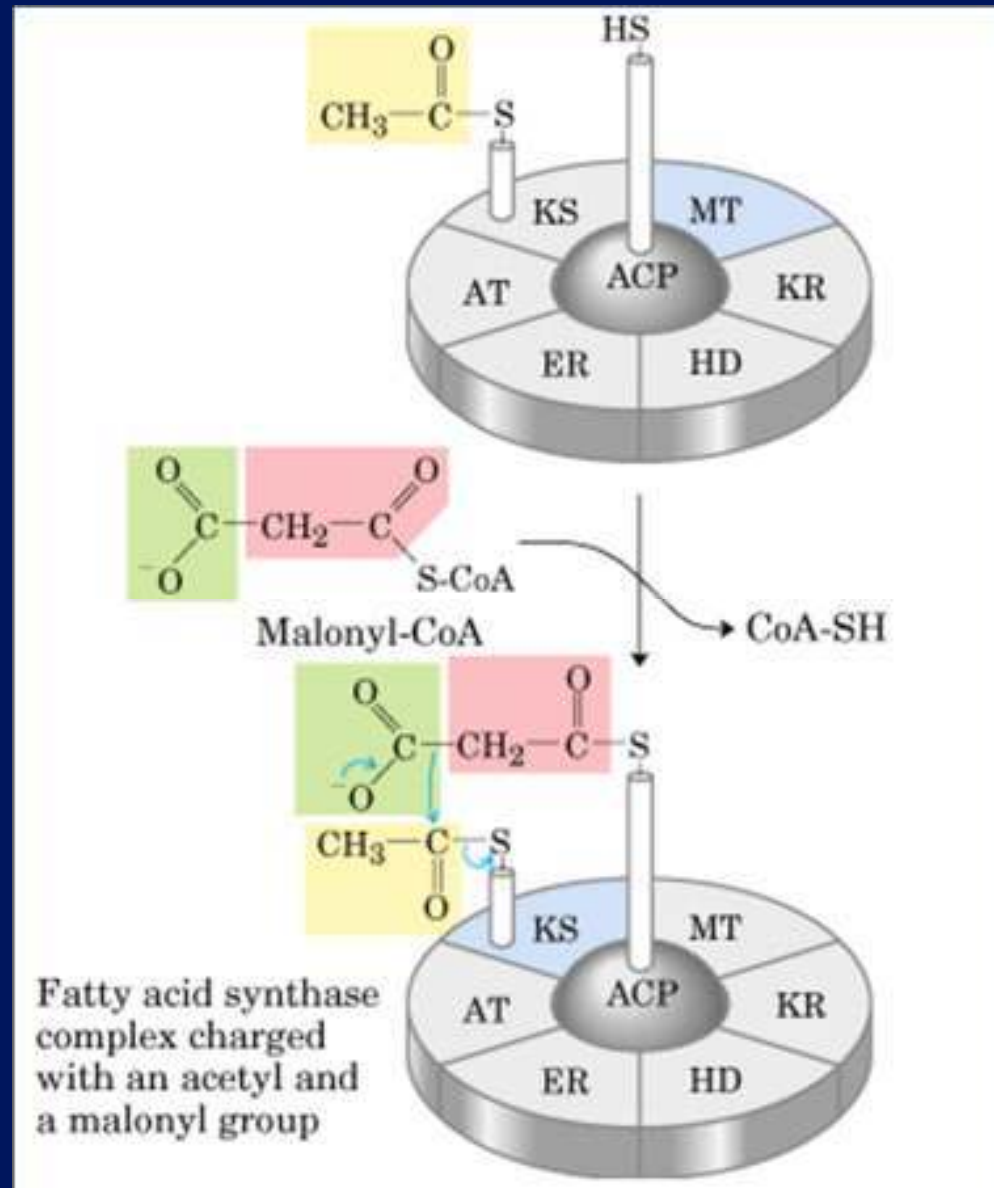
# 1) Transferencia de acetato.

Una molécula de acetil-CoA ingresa y la **acetil transferasa (AT)** transfiere el resto acetilo al sitio activo de la **enzima condensante (KS)**.



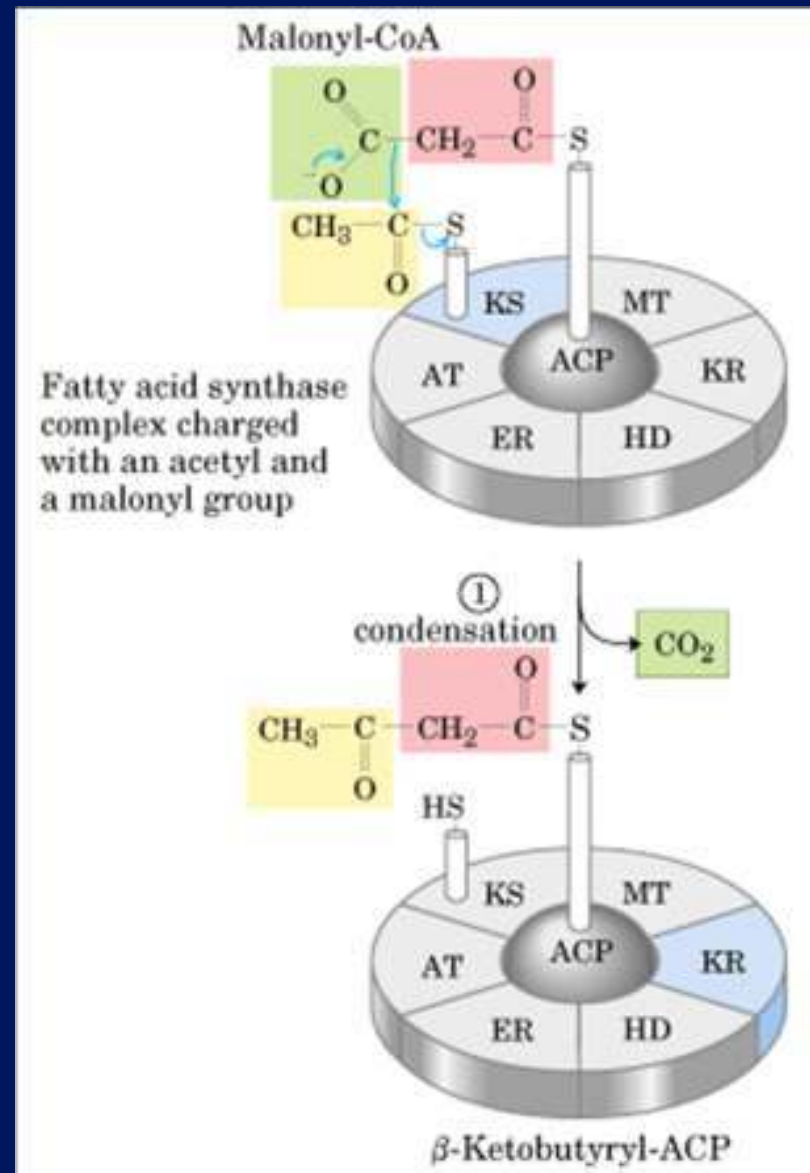
## 2) Transferencia de malonilo.

El malonil-CoA formado ingresa y se une al residuo de **Fosfopanteteína** de la **Proteína Transportadora de Acilos (ACP)** por acción de la **malonil transferasa (MT)**.



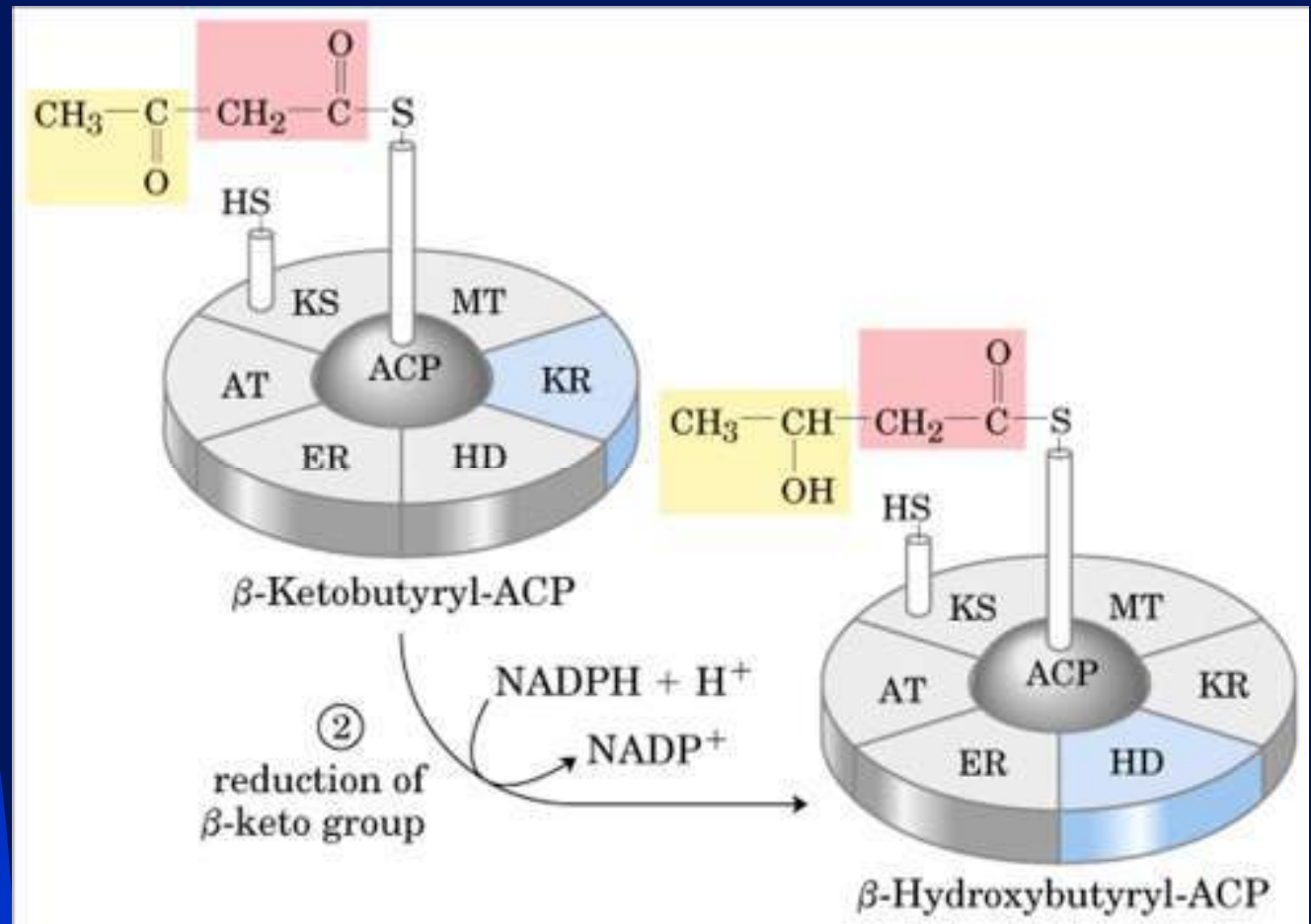
### 3) Condensación de acetilo con malonilo

- El carboxilo libre del malonilo se separa como  $\text{CO}_2$ .
- Se produce la unión de acetilo y malonilo catalizada por la **enzima condensante (KS)** para formar ceto-acil ACP.
- Se libera el acetilo de la enzima condensante.



## 4) Primera reducción( reducción del grupo ceto)

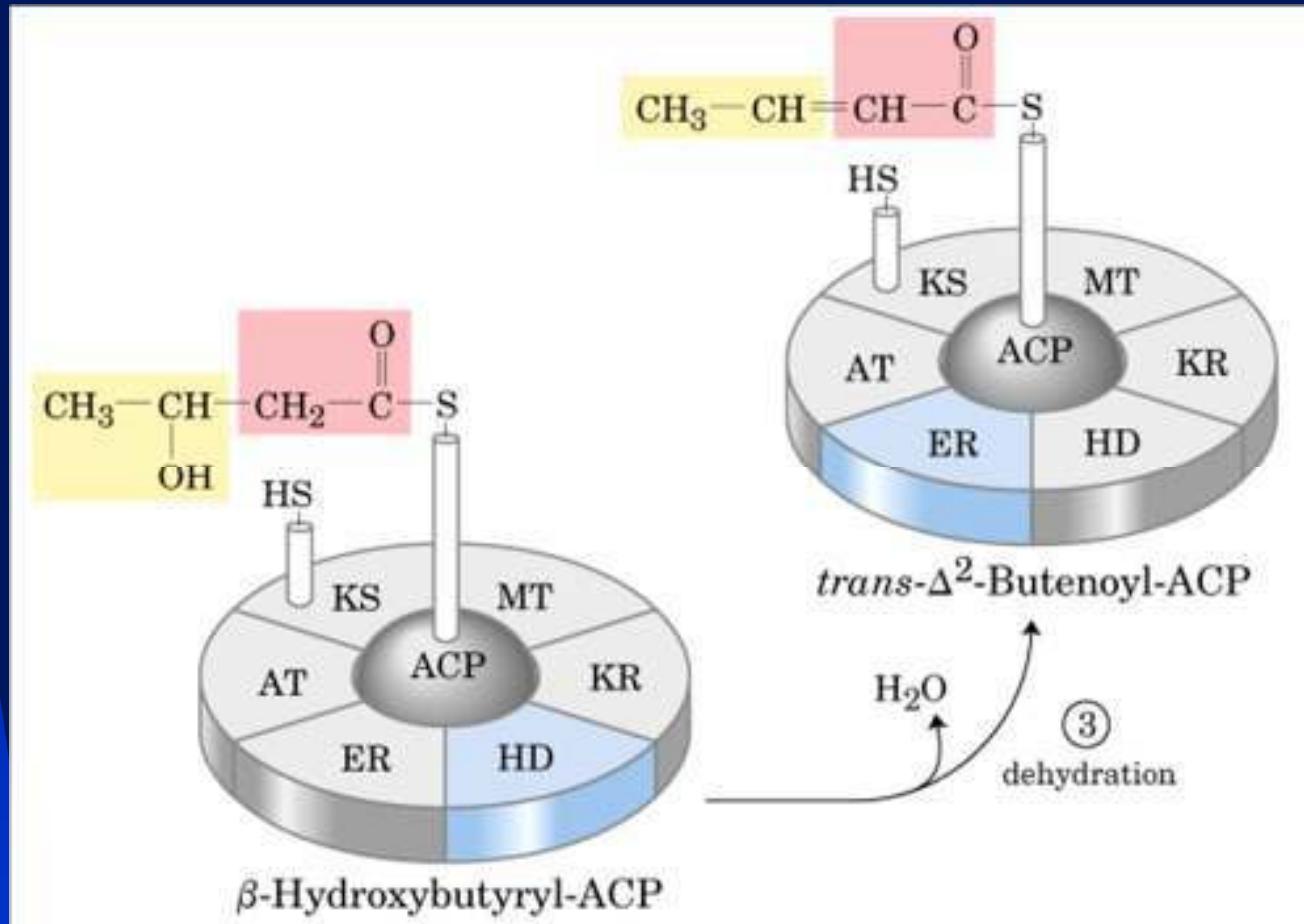
El ceto-acil ACP formado se reduce a hidroxi-acil ACP por acción de la **ceto-acil reductasa (KR)**.



## 5) Deshidratación

Se pierde una molécula de agua, reacción catalizada por la

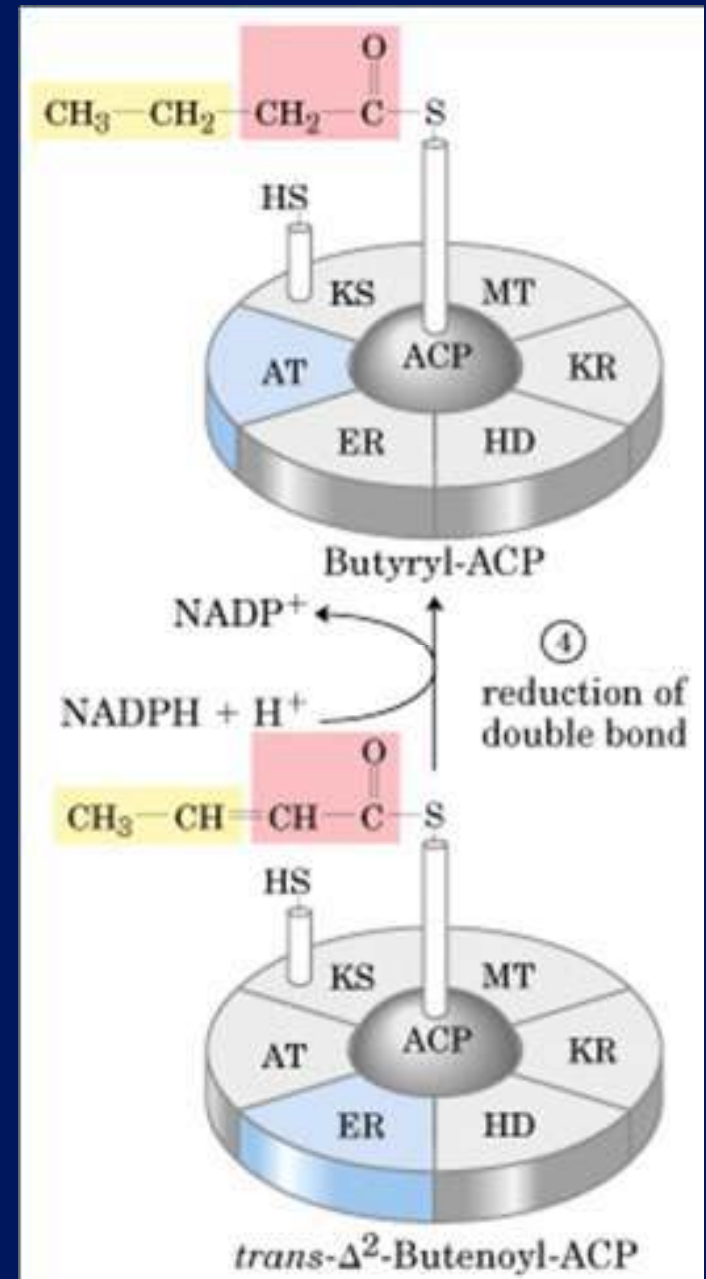
hidroxi acil deshidratasa (HD).



## 6) Segunda reducción (Saturación del enlace C-C)

El compuesto insaturado es hidrogenado por acción de la

**enoil reductasa (ER).**



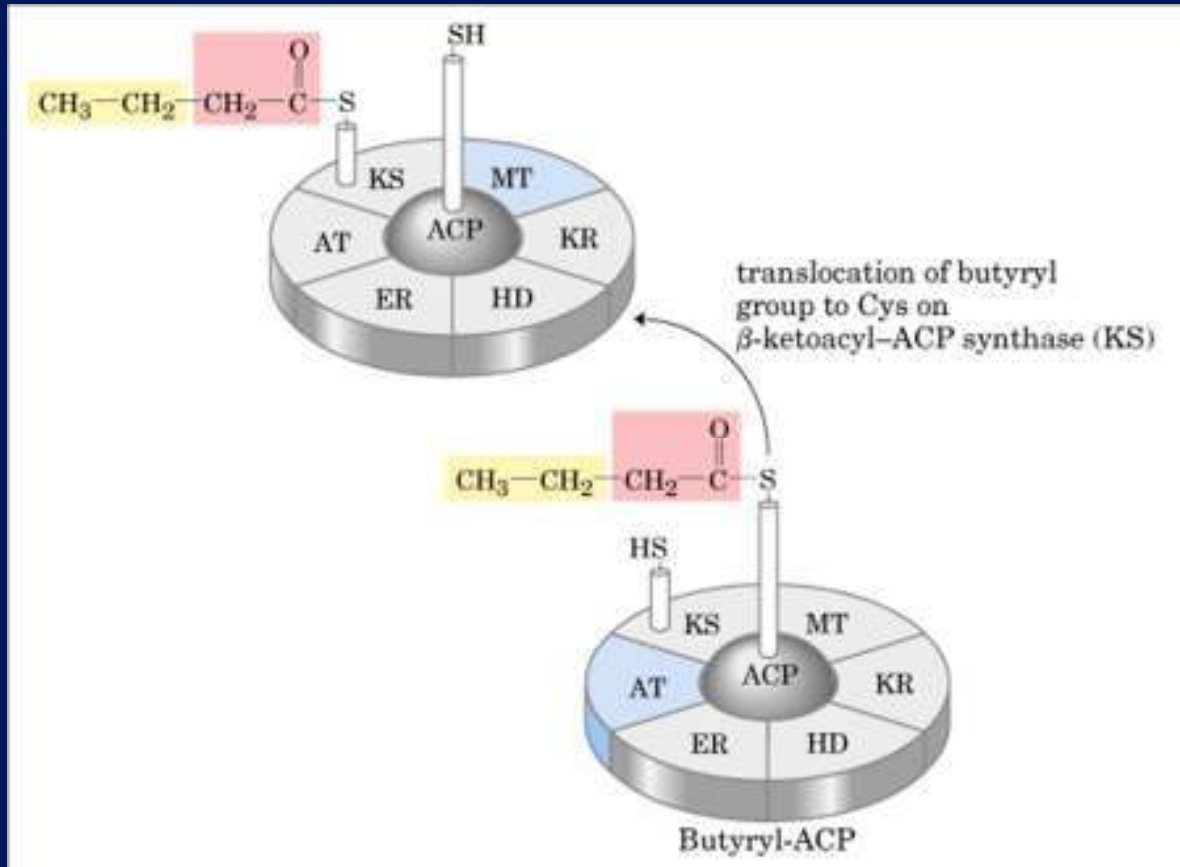
# Translocación

La cadena en elongación unida al grupo fosfopanteteína de la ACP es translocada al residuo de cisteína de la enzima condensante (KS).

El grupo fosfopanteteína queda libre para la unión a malonilo comenzando un nuevo ciclo.

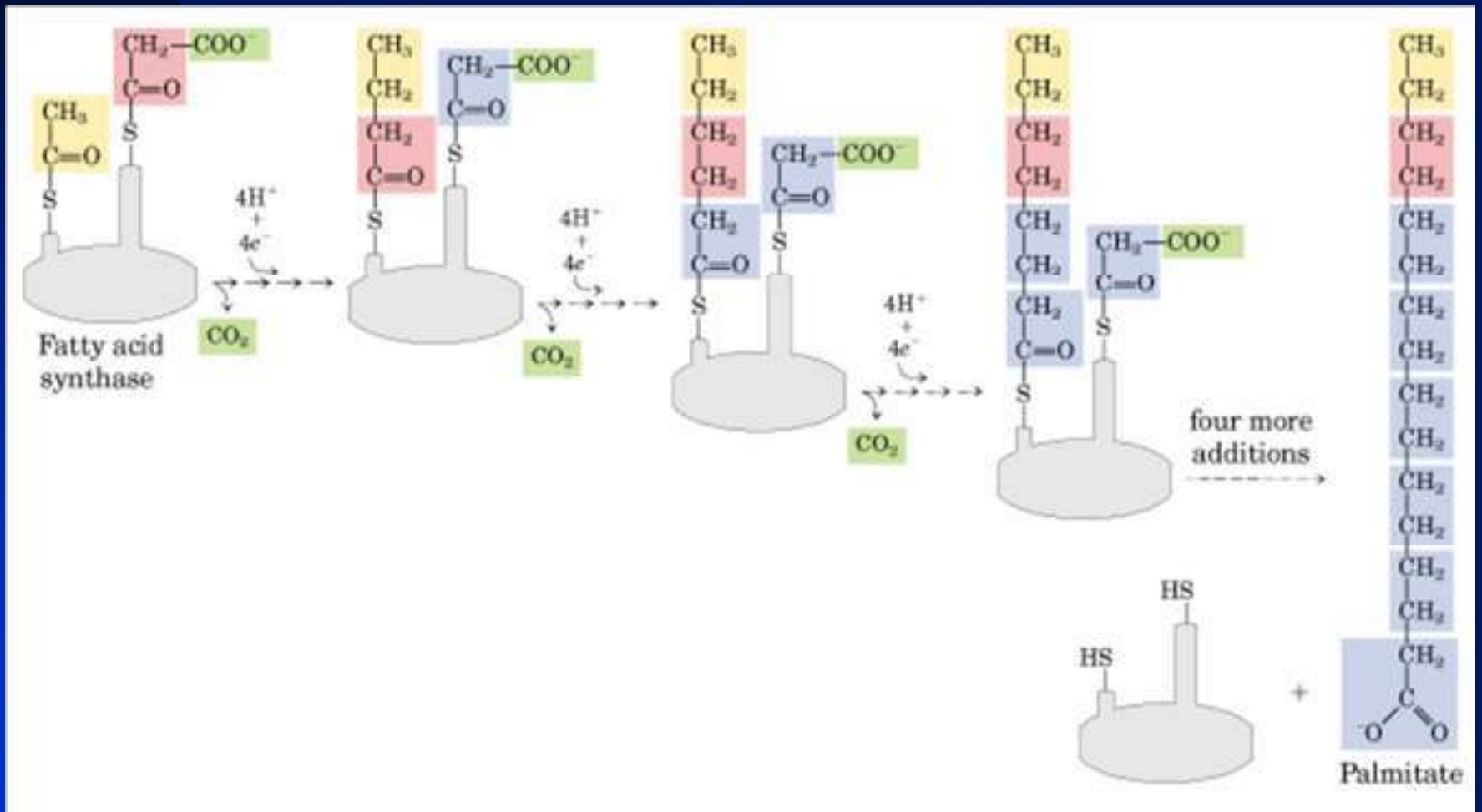
El ciclo se repite hasta llegar a AG de 16 C.

Los H necesarios para las reducciones provienen de NADPH que se obtiene en la vía de las pentosas y en menor cantidad por la enzima mágica que convierte el piruvato en malato para su salida al citósol (transporte de acetilos)





# RESUMEN: Pasos de la biosíntesis de Ac. Grasos.



# Balance de la Biosíntesis

Biosíntesis de malonil-CoA

8 Acetil-CoA + 7 ATP + 14 NADPH + 13 H<sup>+</sup>



Palmitato + 8 CoA-SH + 7 ADP + 7 Pi + 14 NADP<sup>+</sup> + 6 H<sub>2</sub>O

# REGULACION DE LA BIOSINTESIS DE ACIDOS GRASOS

*Acetil-CoA  
carboxilasa*

•Alostérica



Citrato



Palmitil-CoA

•Covalente



Insulina



Glucagón,  
Adrenalina

•Transcripción génica:



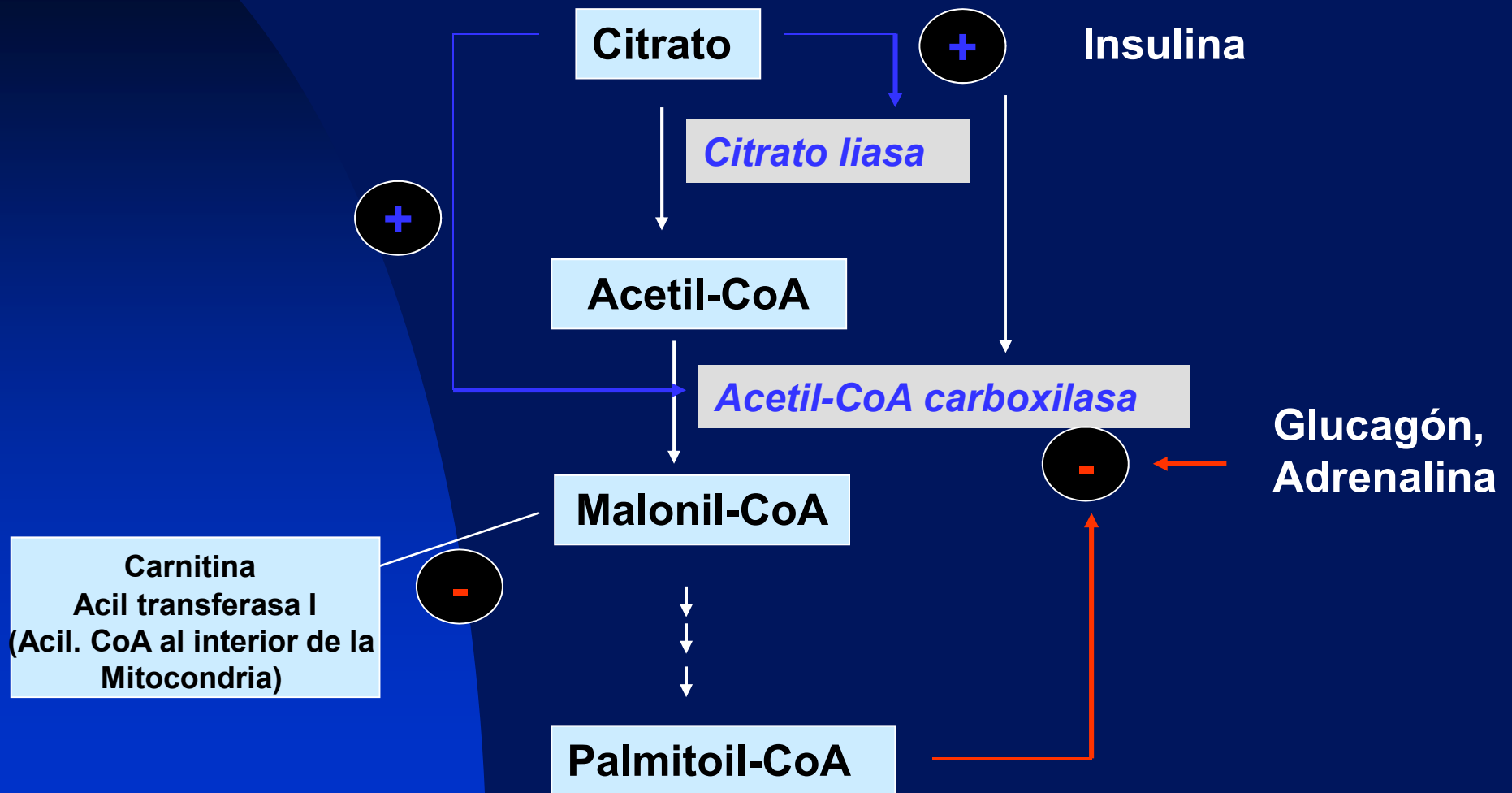
A.G.  
poliinsaturados

- La regulación hormonal produce un efecto inmediato, de corto tiempo, a través de un mecanismo de fosforilación ó desfosforilación de la enzima,
- La dieta actúa a nivel de la síntesis de la proteína enzimática por lo que el efecto es tardío ó mediato.

Así por ejemplo:

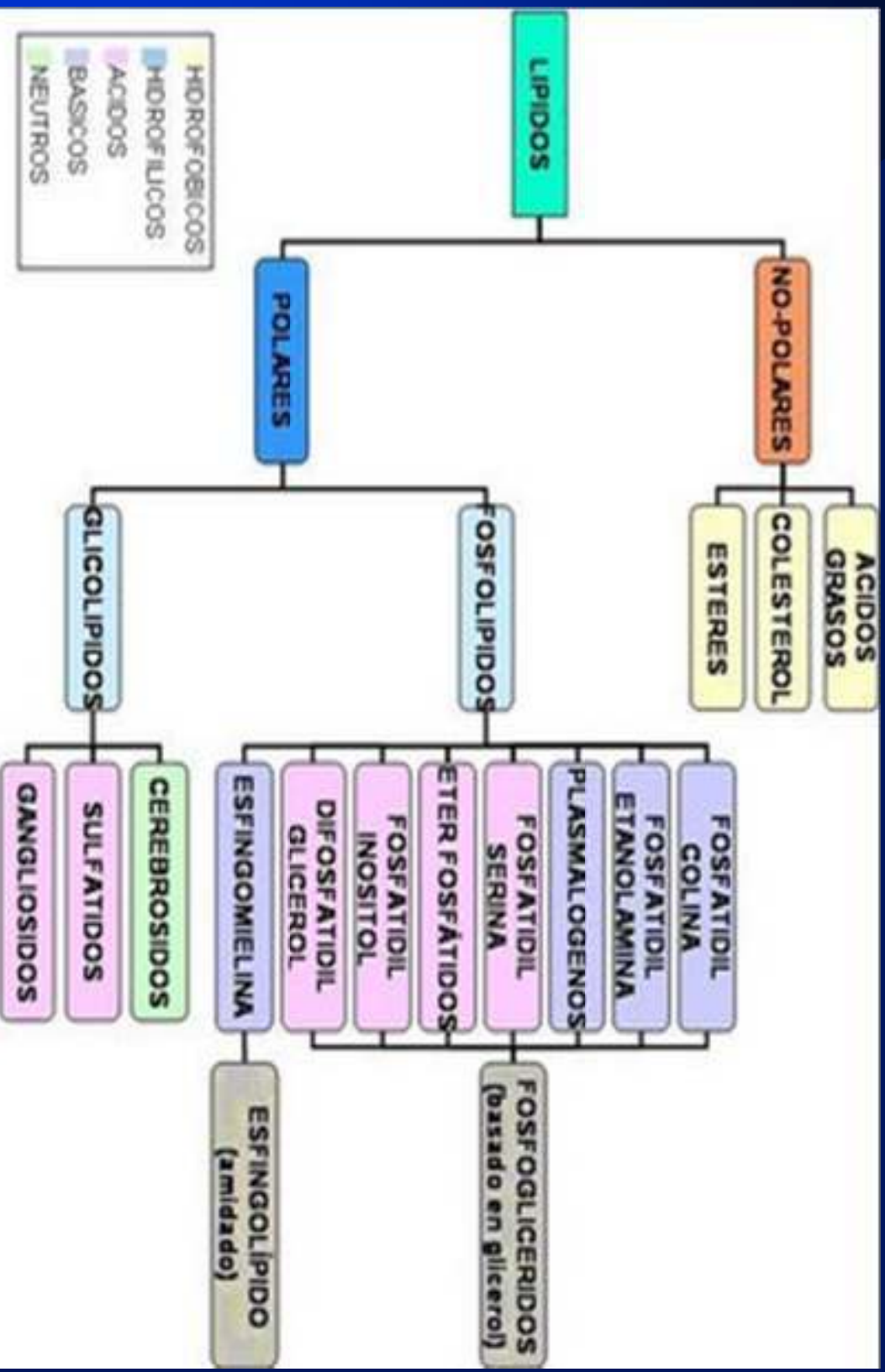
- a) una dieta rica en hidratos de carbono y/o proteínas, supera las necesidades energéticas de la célula, en consecuencia el acetil CoA que se produce en la degradación de dichos compuestos se utiliza para la síntesis
- b) una dieta pobre en grasas no aporta la cantidad de lípidos suficientes para las distintas funciones celulares, en consecuencia se favorece la síntesis de ácidos grasos.

# ESQUEMA DE LA REGULACION DE LA BIOSINTESIS





# Clasificación de lípidos



## Fosfolípidos

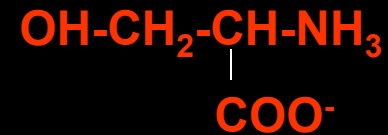
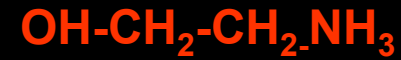
Los fosfolípidos se encuentran presentes principalmente en las membranas biológicas, cumplen funciones vitales en la célula:

- Regulando la permeabilidad celular
- Interviniendo en la solubilización de compuestos poco polares
- En el proceso de coagulación sanguínea
- Formando parte de la vaina de mielina de neuronas y de partículas transportadoras de electrones.
- Son lípidos compuestos por ésteres de ácidos grasos, fosfato y en general de una base nitrogenada.

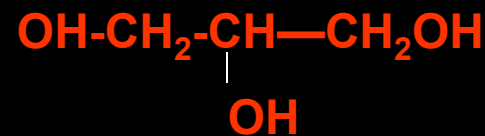
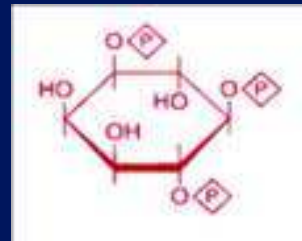
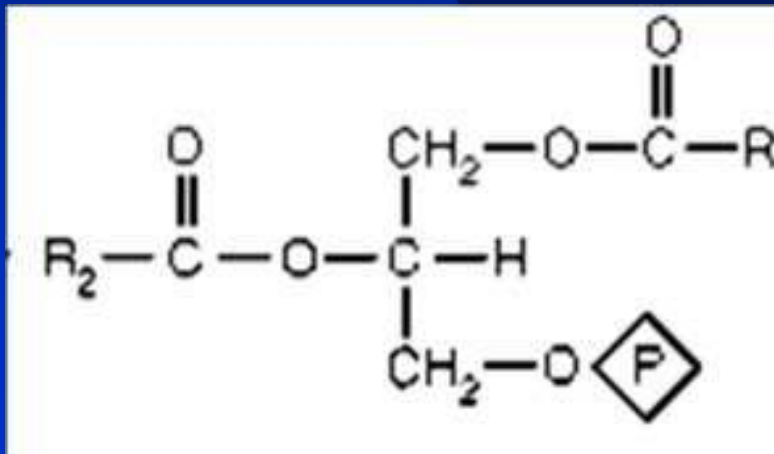


# Glicerofosfolipidos

- Fosfatidiletanolamina
- Fosfatidilcolina
- Fosfatidilserina



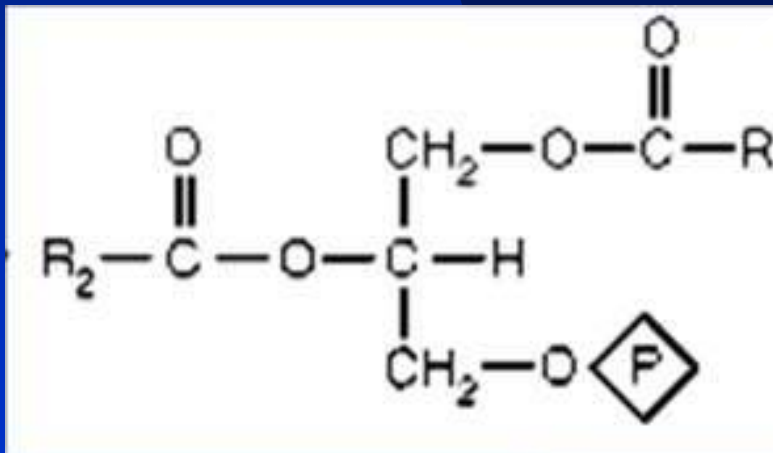
Bases  
Nitrogenadas



**fosfatidilglicerol**

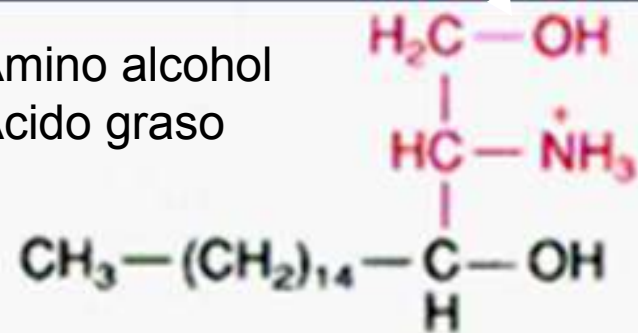
# Estructura de los Fosfolipidos

- Cabeza polar (fosfato + alcohol)
- Cola hidrófoba (ácidos grasos)
- Esqueleto Básico: Glicerol ó Esfingosina



Acido fosfatídico

Amino alcohol  
Ácido graso



Esfingosina

# EICOSANOIDES

- **Prostaglandinas, Tromboxanos y Leucotrienos**
- Derivan del ácido araquidónico (20C)
- Actúan como hormonas locales de efecto rápido
- Acciones variadas
- Participan en procesos inflamatorios
- Actúan como vasoconstrictores y poseen acción agregante de plaquetas
- Poseen un rápido recambio metabólico

# Metabolismo de los Isoprenoides

Isoprenoides o terpenos

Esteroides

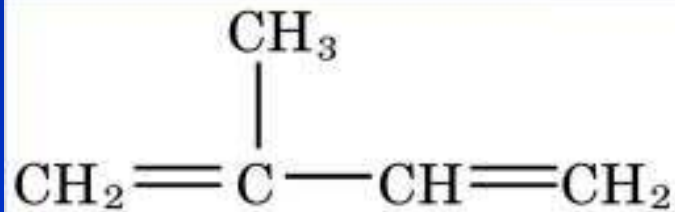
Colesterol  
Hormonas

Ácidos Biliares

Ac.cólico, desoxicólico  
Quenodesoxicólico

Vitaminas liposolubles

A, D, E y K



ISOPRENO

Dolicol

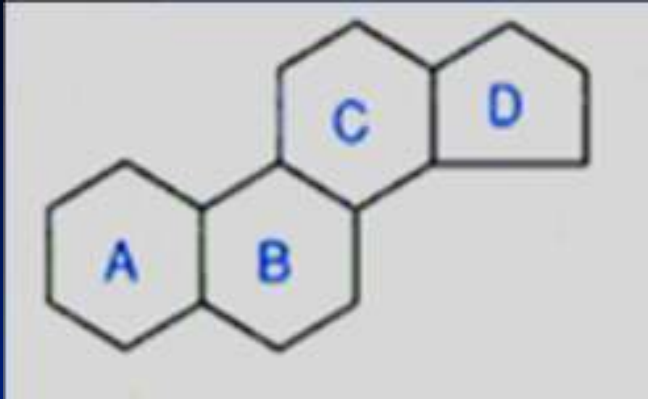
Coenzima Q

Fitol

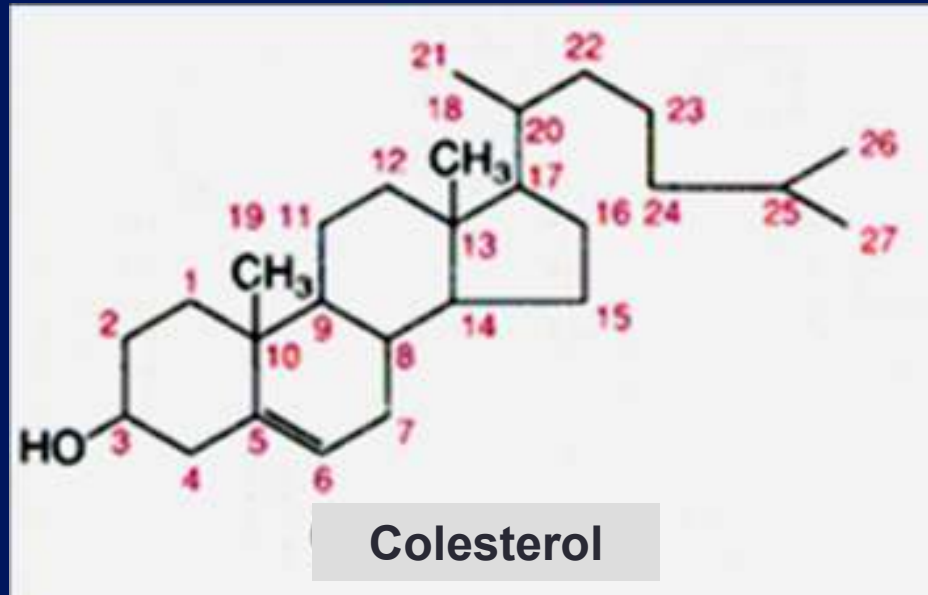
Giberelinas

# Metabolismo del Colesterol

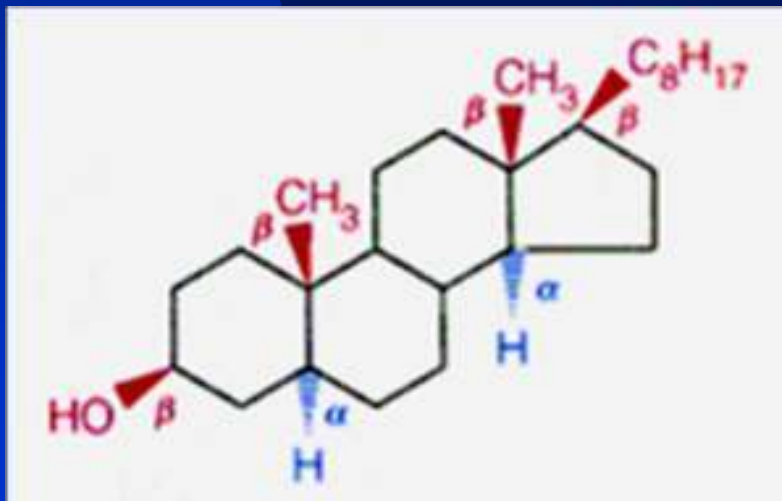
# Estructura Química del Colesterol



Ciclopentanoperhidrofenantreno



Colesterol



## ESQUEMA GENERAL DE LA SÍNTESIS DE COLESTEROL

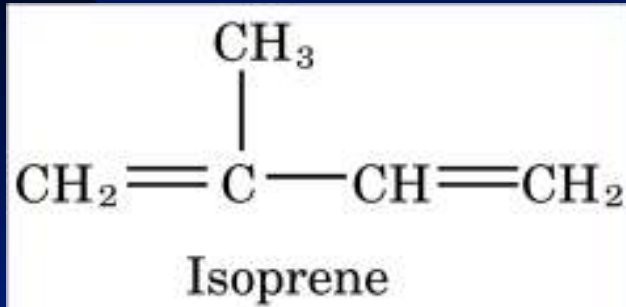
- Las enzimas que participan son citoplasmáticas
- Con excepción de la ESCUALENO OXIDASA que es microsomal.
- Todos los átomos de carbono del colesterol provienen del grupo ACETILO de un ACIL. CoA
- Utilizándose como agente reductor en las reacciones de biosíntesis NADPH.

## **SE CONSIDERAN 3 ETAPAS EN LA RUTA DE BIOSÍNTESIS DE COLESTEROL:**

- . I) Conversión de acetatos en Mevalonato.**
- . II) Transformación de mevalónico en escualeno.**
- . III) Conversión de escualeno en colesterol.**



# BIOSINTESIS DE COLESTEROL

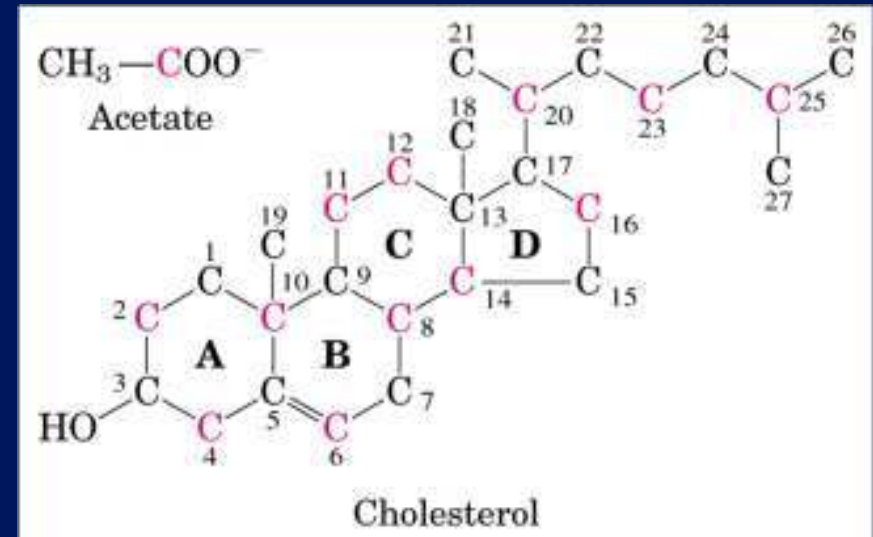


La estructura de 27 C se obtiene a partir de moléculas de acetil-CoA.

Se condensan moléculas de acetil-CoA para obtener **ISOPRENOS** activados.

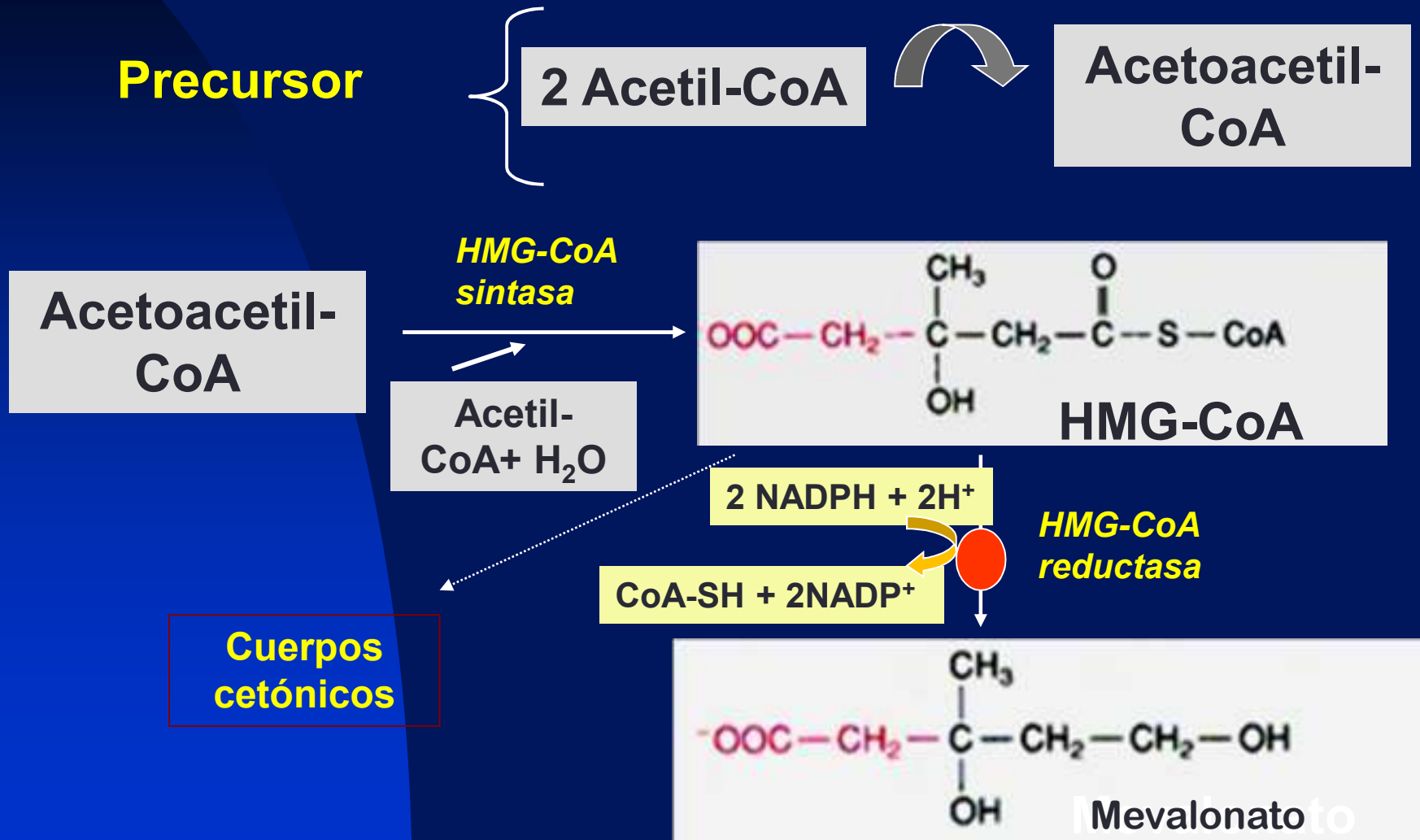
Los C negros derivan del grupo metilo del acetato.

Los C rojos derivan del carboxilo del acetato.

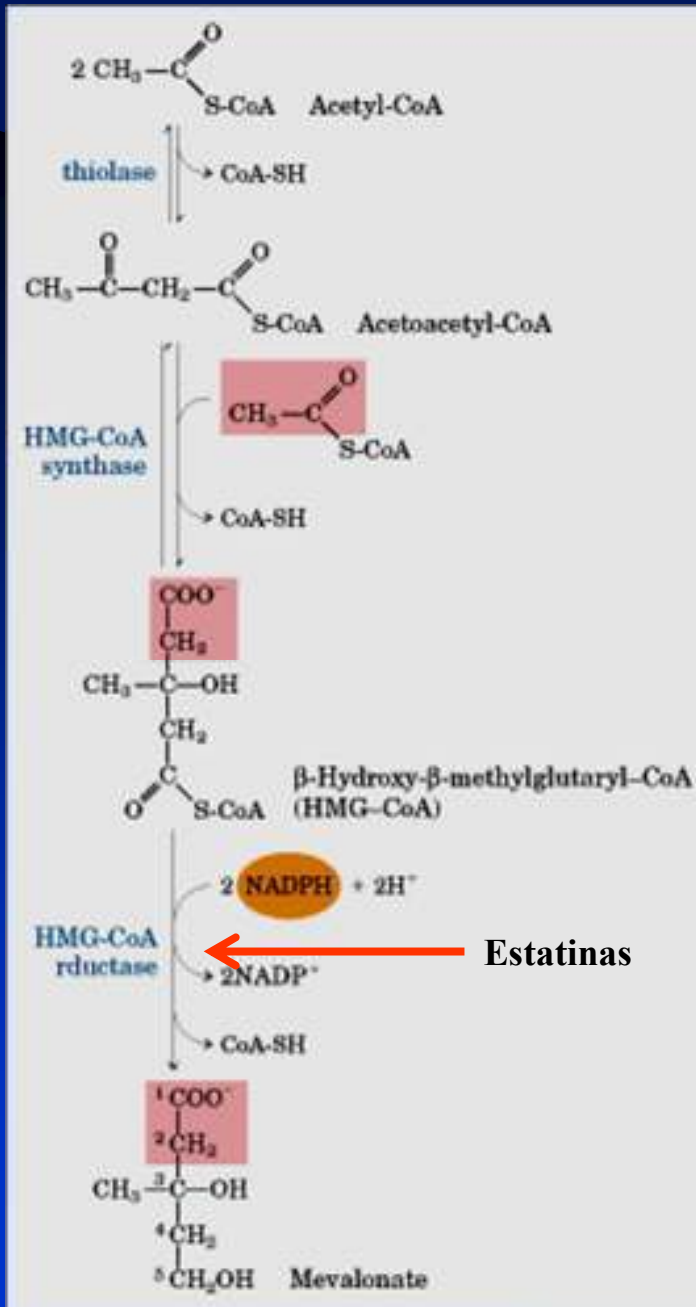


# Biosíntesis de Colesterol

## I) CONVERSIÓN DE ACETATOS EN MEVALONATO.



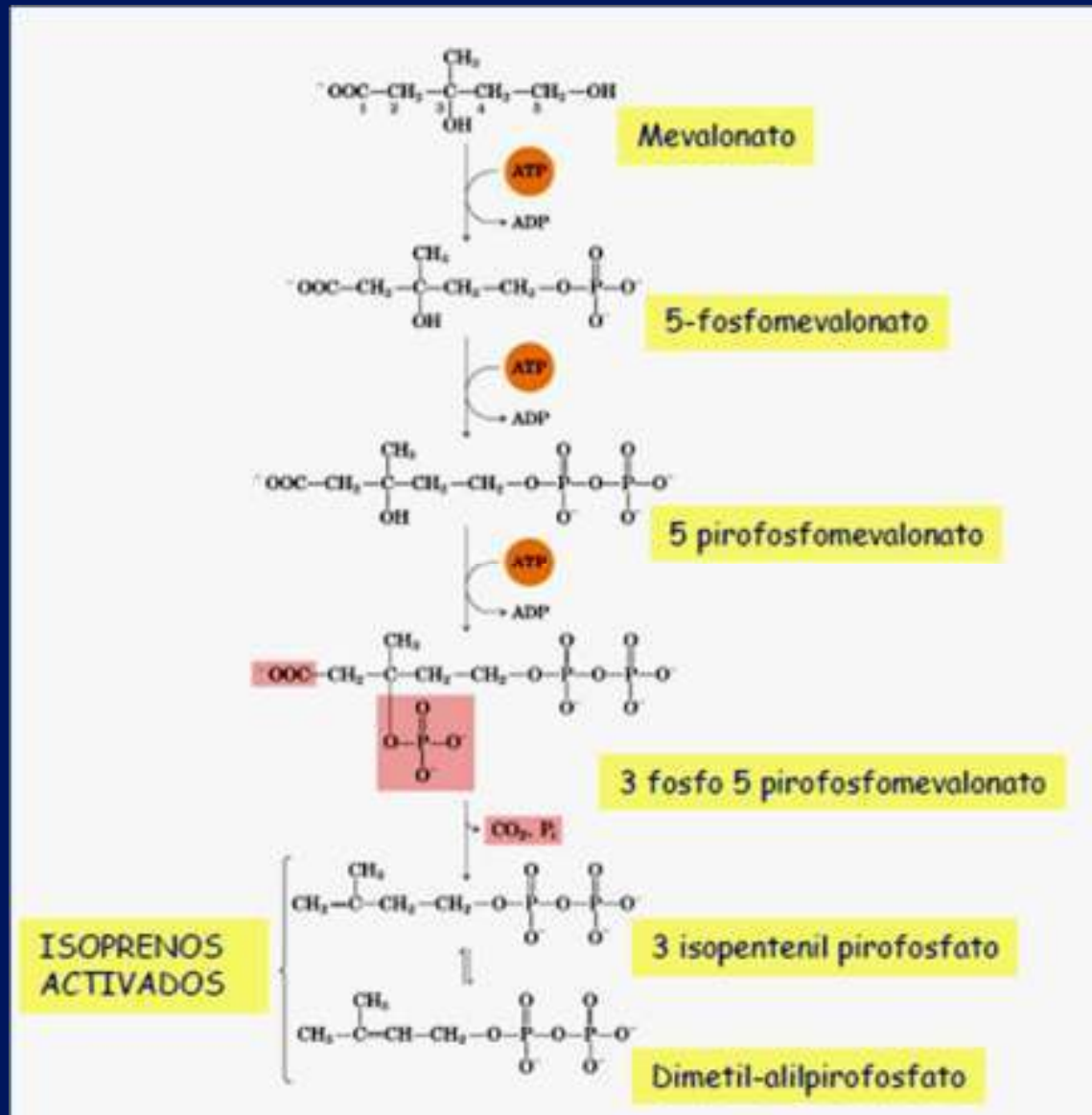
# ETAPAS INICIALES



- Hasta la formación de 3-OH-3-metil-glutaril CoA **NO ESTÁ COMPROMETIDA A LA SÍNTESIS DE COLESTEROL** (similar a la cetogénesis)
- La reducción para formar **MEVALONATO** es la etapa crítica que compromete a la formación de colesterol.
- Como todas las biosíntesis, consume NADPH.

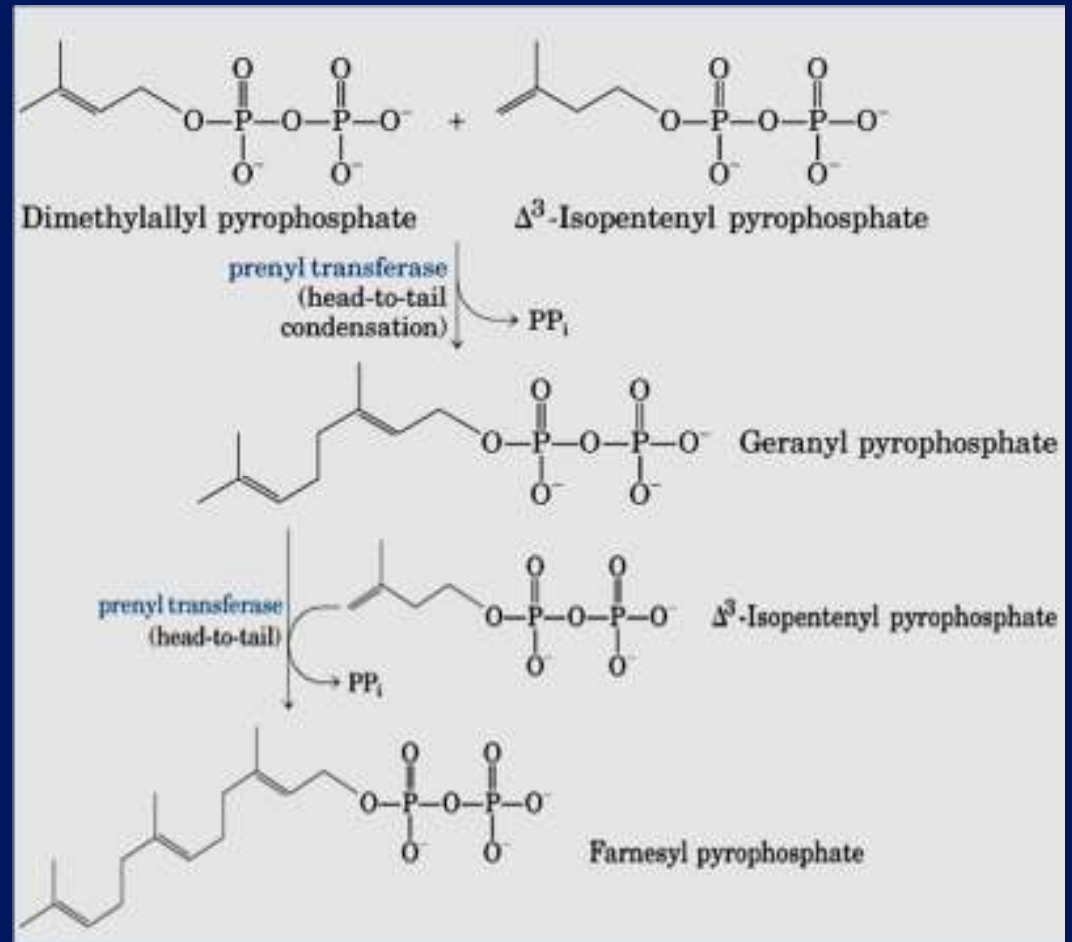
# FORMACIÓN DE ISOPRENOIDES ACTIVADOS

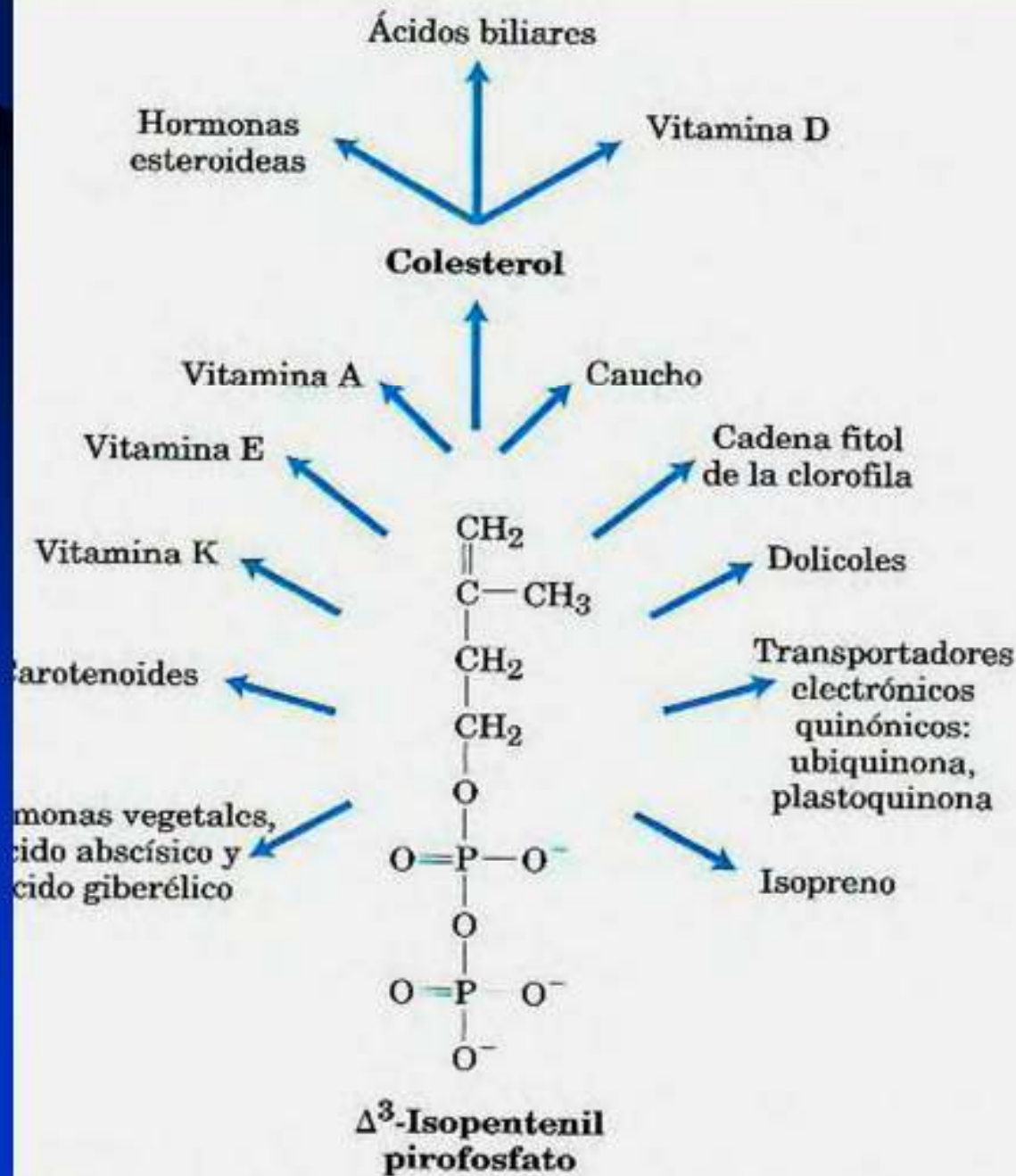
- A partir de MEVALONATO se pueden obtener los ISOPRENOS ACTIVADOS, estos pasos implican gasto de ATP.
- Los ISOPRENOS se obtienen por reacciones CABEZA-COLA.



# CONDENSACIÓN DE LOS ISOPRENOS ACTIVADOS

- Los isoprenos activados reaccionan entre sí para formar ISOPRENOIDES de
  - ◆ 10 C: GERANIL-PP
  - ◆ 15 C: FARNESIL-PP





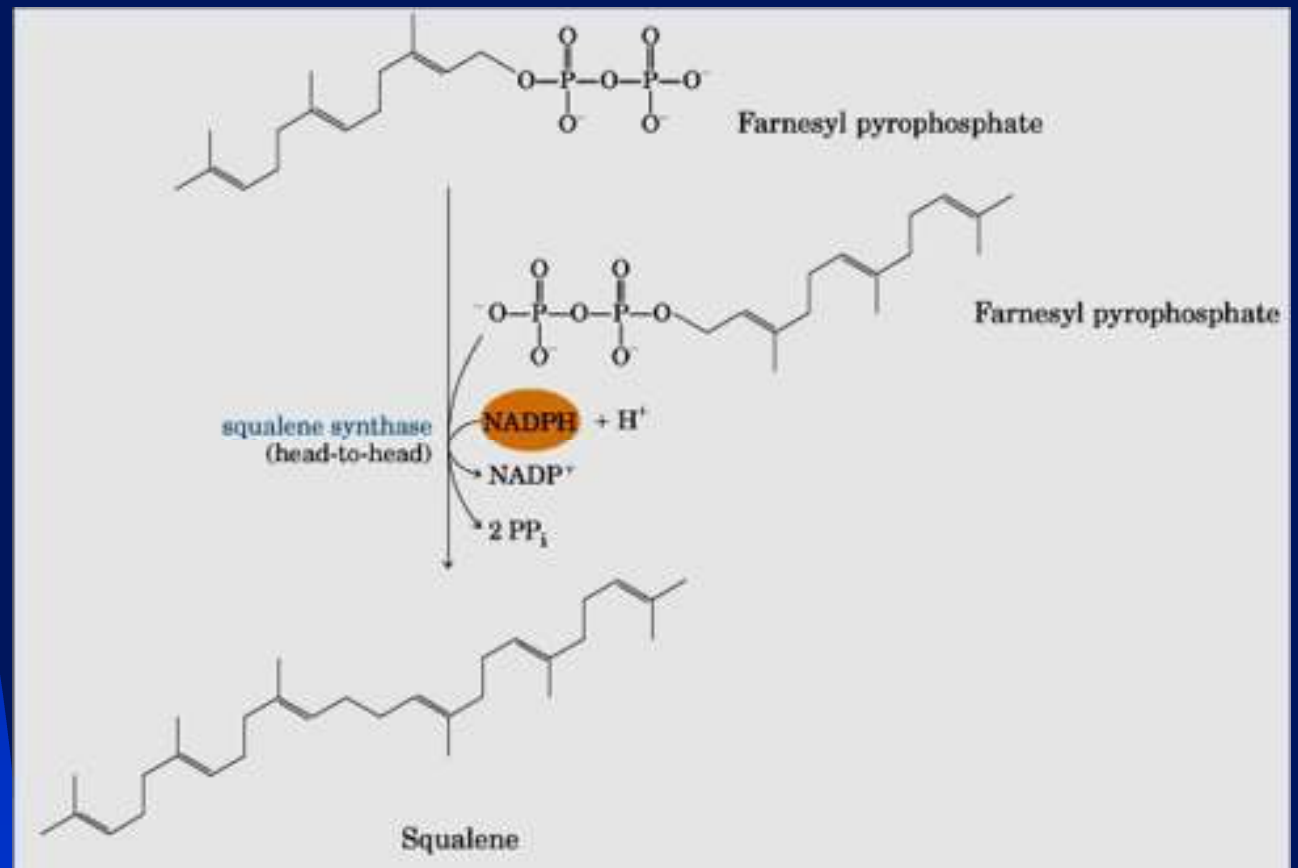
## Farnesil-PP

Intermediario de la síntesis de carotenoides, Escualeno y de la biosíntesis de esteroides.

Es también un sustrato en la adición de un grupo farnesilo a las proteínas.

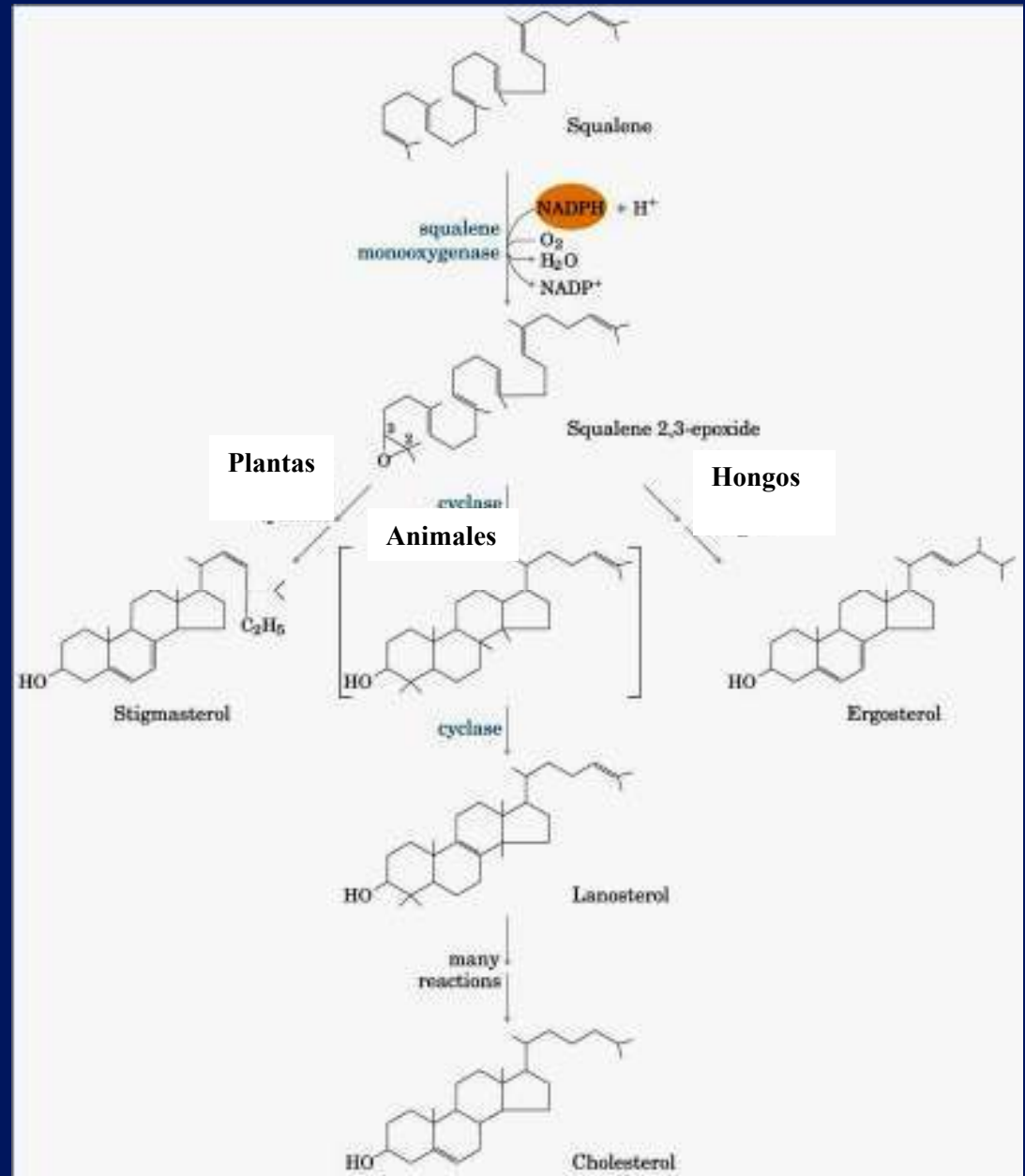
## . II) OBTENCIÓN DE ESCUALENO

2 moléculas de **FARNESIL-PP** se condensan para formar una de 30 C: **ESCUALENO** que se asimila a la estructura abierta del **COLESTEROL**.



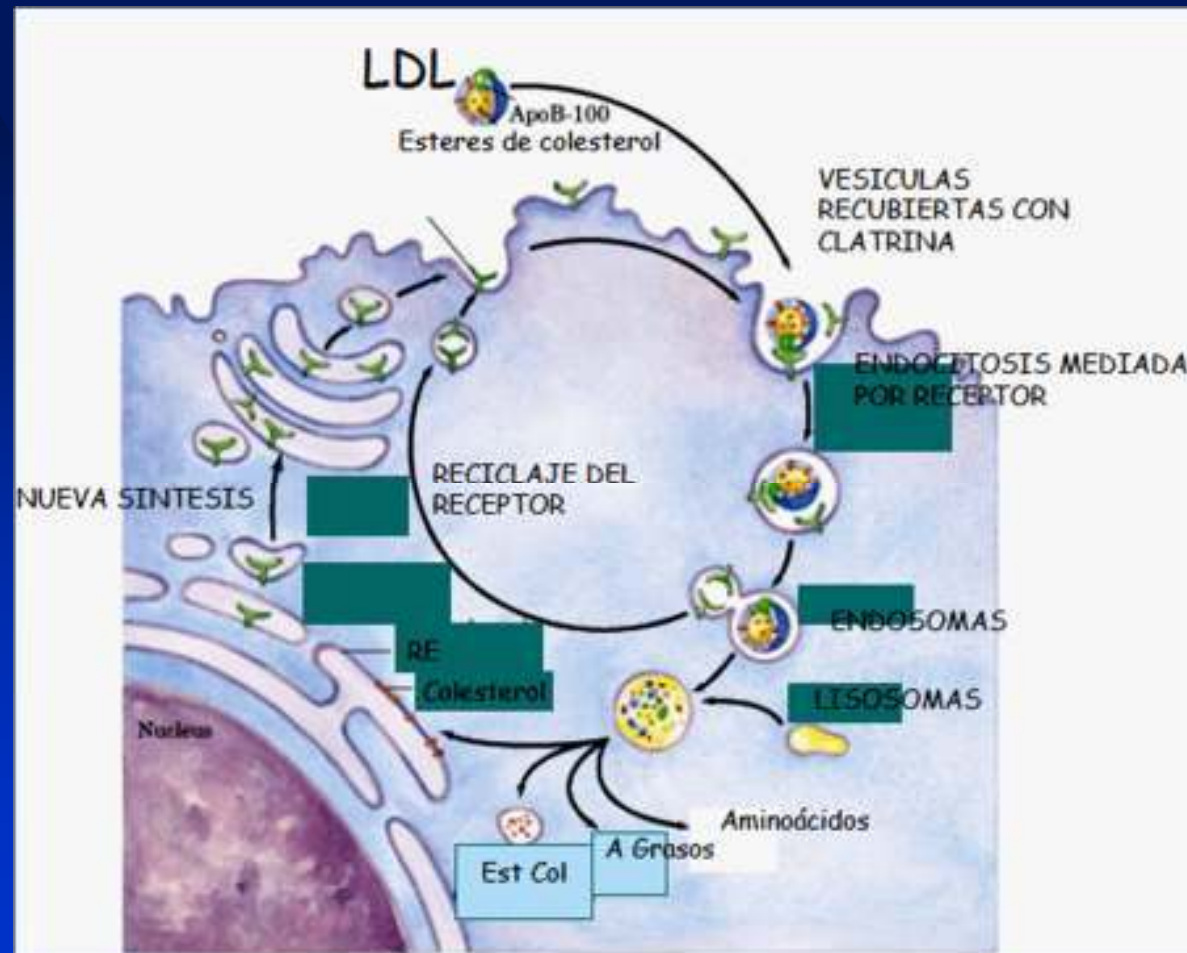
### III) CICLIZACIÓN DEL ESCUALENO

- El **ESCUALENO** se cicliza para formar **COLESTEROL** en una serie de etapas que involucra otros **esteroides** como intermediarios.
- Los **vegetales** no sintetizan colesterol

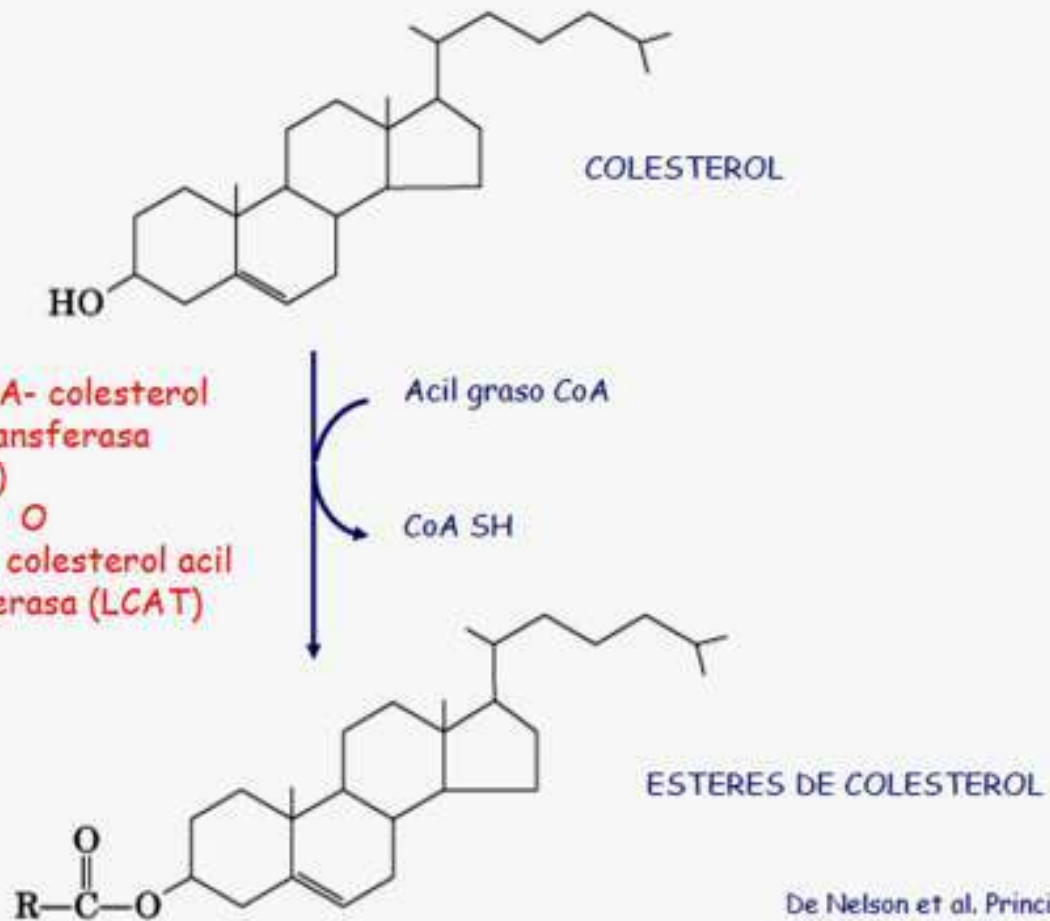




# LAS CÉLULAS TAMBIÉN OBTIENEN SU COLESTEROL MEDIANTE ENDOCITOSIS DE LIPOPROTEÍNAS DE BAJA DENSIDAD MEDIADA POR EL RECEPTOR DE LDL.



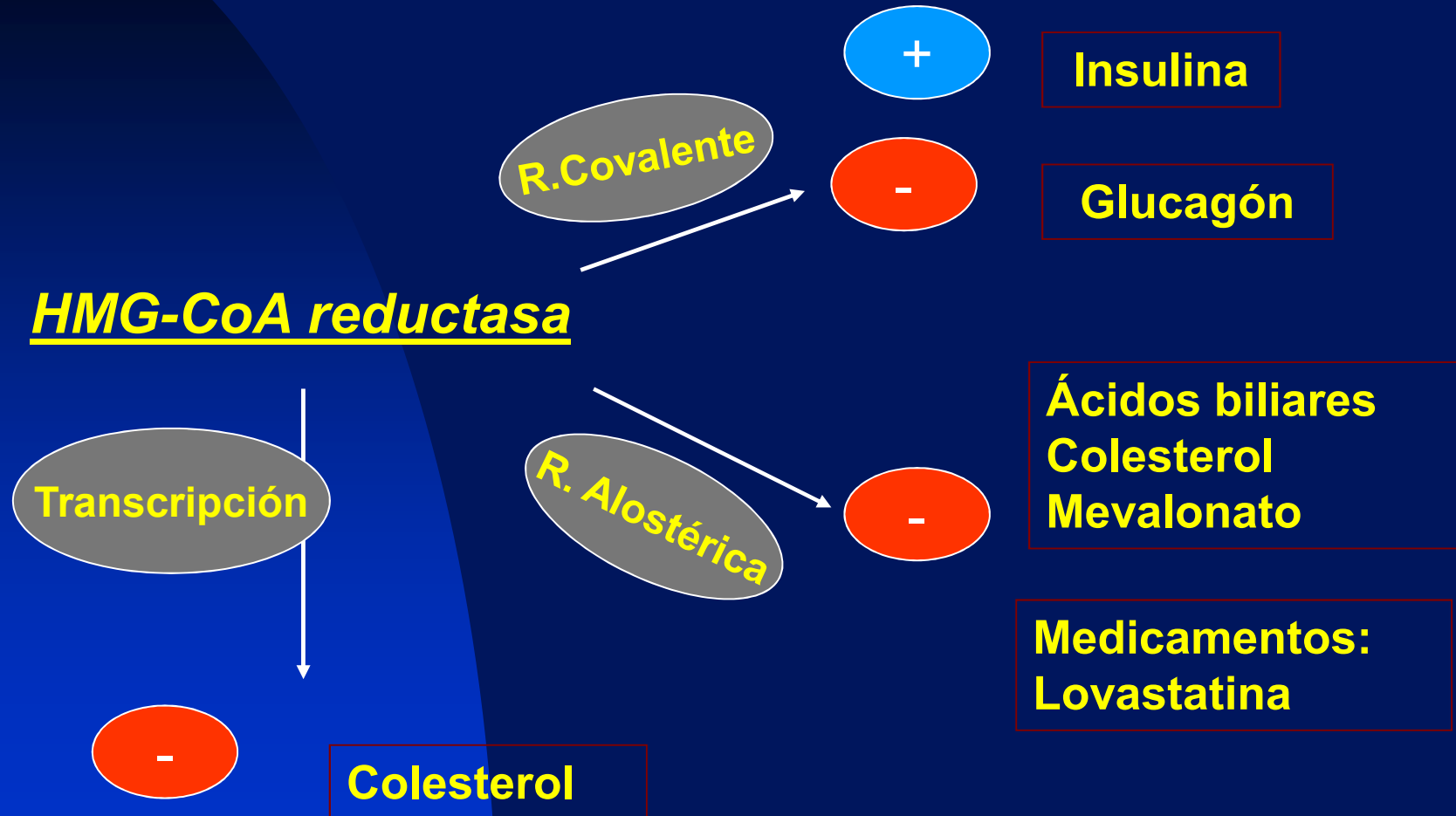
## El colesterol se puede esterificar con ácidos grasos.



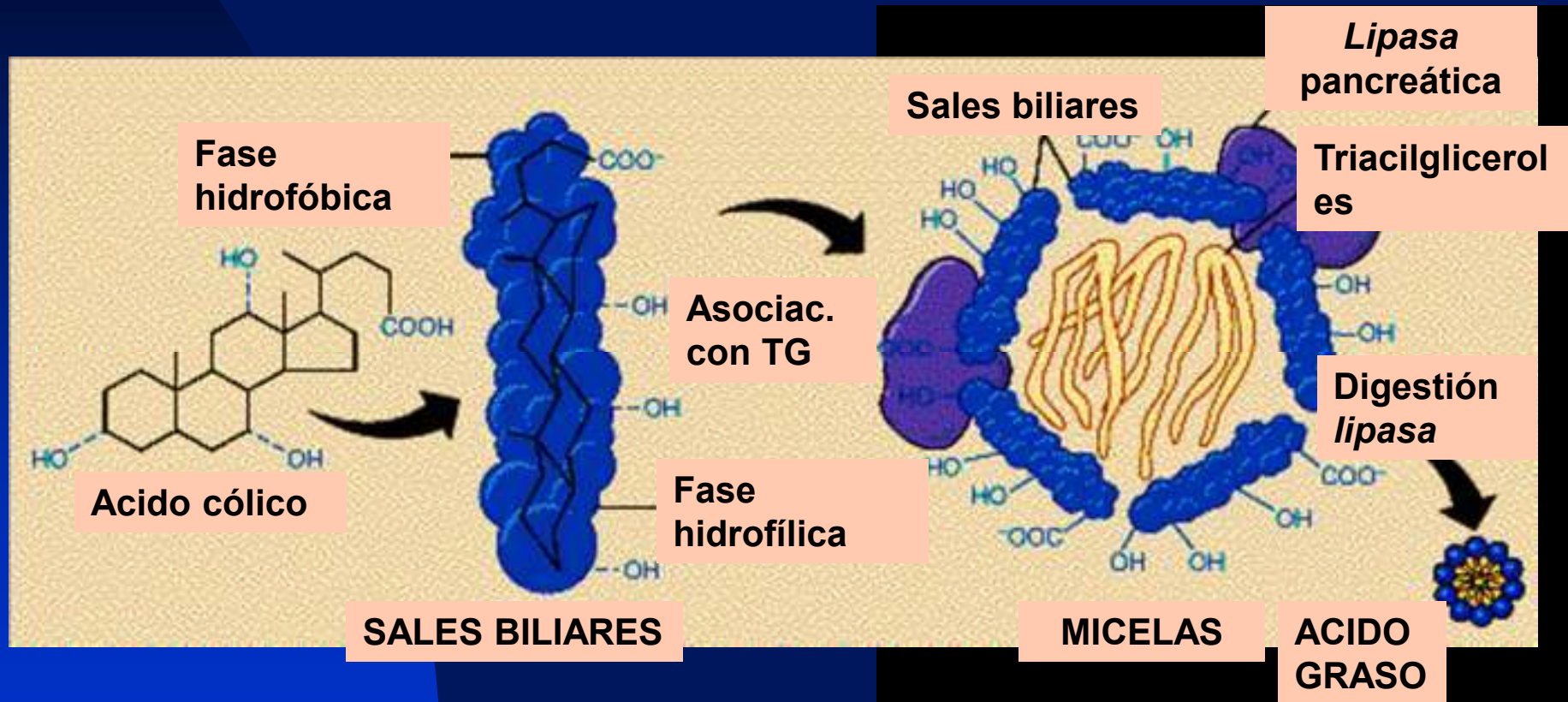
De Nelson et al. Principles of Biochemistry. 4th Ed. Freeman

# Regulación de la Biosíntesis de Colesterol

## Regulación de la Biosíntesis de Colesterol

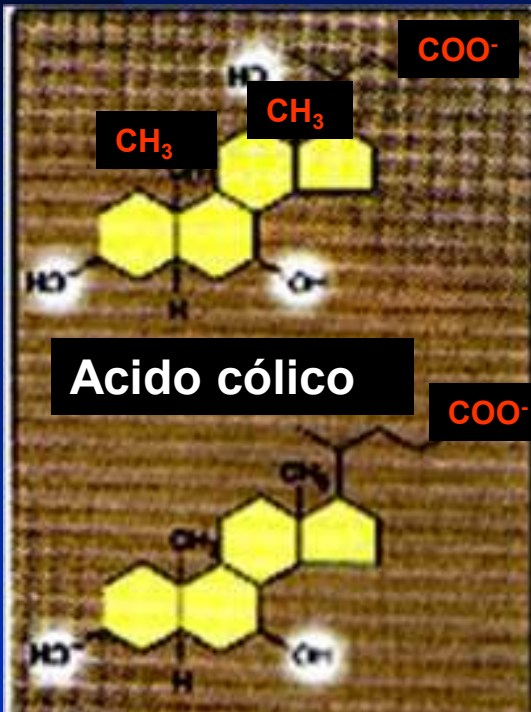


# Sales biliares y emulsión de grasas



Colipasa: Péptido que forma complejo con *lipasa*

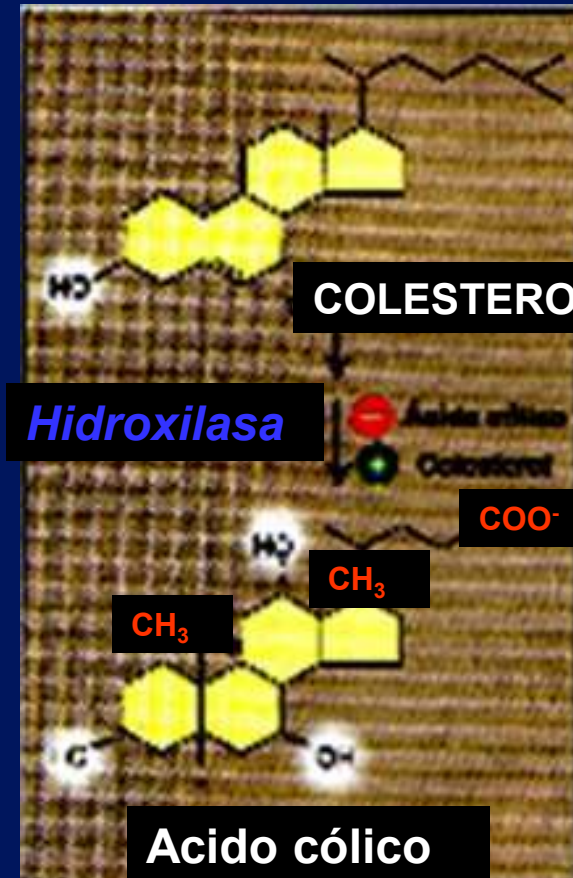
## ACIDOS BILIARES



Acido cólico

Acido Quenodesoxicólico

## BIOSINTESIS DE ACIDO COLICO



COLESTEROL

*Hidroxilasa*

CH<sub>3</sub>

Acido cólico

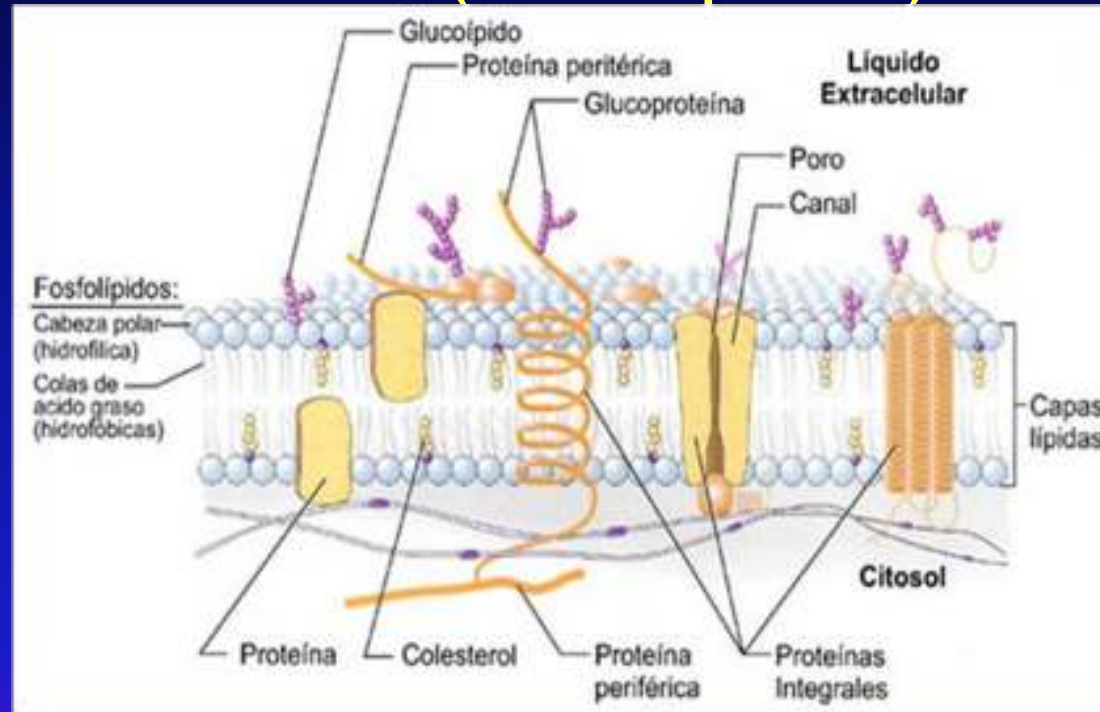
# SALES Y ACIDOS BILIARES

- Contienen 24 C y 2 ó 3 hidroxilos
- Son anfipáticos
- Agentes emulsionantes
- ACIDOS BILIARES PRIMARIOS  
(Cólico y Quenodesoxicólico)
- ACIDOS BILIARES SECUNDARIOS  
(Desoxicólico y Litocólico)
- SALES BILIARES: GLICINA Y TAURINA  
(Glicocólico ó taurocólico)

# METABOLISMO DE LÍPIDOS

# LÍPIDOS. Tienen 2 funciones preferentes:

- Integrar membranas (fosfolípidos).



\* Depósito de E + import. de célula (TG del citoplasma de adipocitos).



## Lipasas lingual y gástrica (Isoenzimas?)

= Primates

< conejo y cobaya

> Rata – rumiantes (cuajada y quesos de leche)

## Enzimas lipolíticas digestivas

No se ha podido purificar completamente, no homogénea. Glicoprot. Hidrofóbica, Esterasa spp de TG, pH óptimo= ácido (resiste a pepsina) y se inhibe por sales biliares. Más activa s/AG cortos sn-3 (no hidroliza sn-2 ni ésteres de Colesterol ni FL)

Actividad lipolítica gástrica -> AG + DG

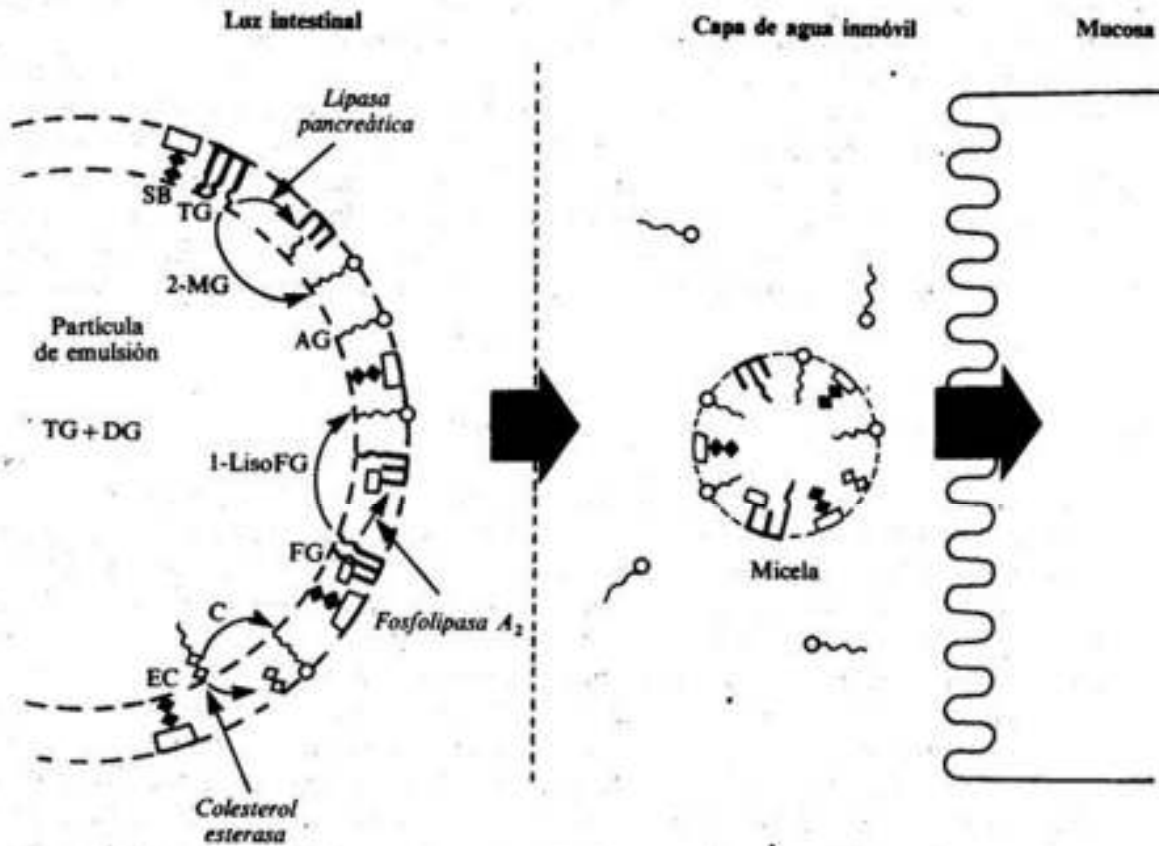
**LIP láctea** (mujer y gorila) estim. X sales biliares, inesp. sn.-1, sn-2 y sn-3

Pancreáticas:

**LIPASA** (449 AA) + **Colipasa** (Procoenz.96 AA) + sales biliares = hidrólisis en sn-1 y sn-3 (pH alcalino)

**FOSFOLIPASA A<sub>2</sub>** (activ.x Tripsina, entre Arg-Gli cerca de -NH<sub>2</sub> term.)

**COLESTEROL ESTERASA** (carboxil-éster hidrolasa) + sales biliares c/ 6,6-8,5 = hidrólisis de ésteres -COO- sol.en agua (lisolecitina) e insol. (colesterol, retinol, AG de cád. Larga, etc)



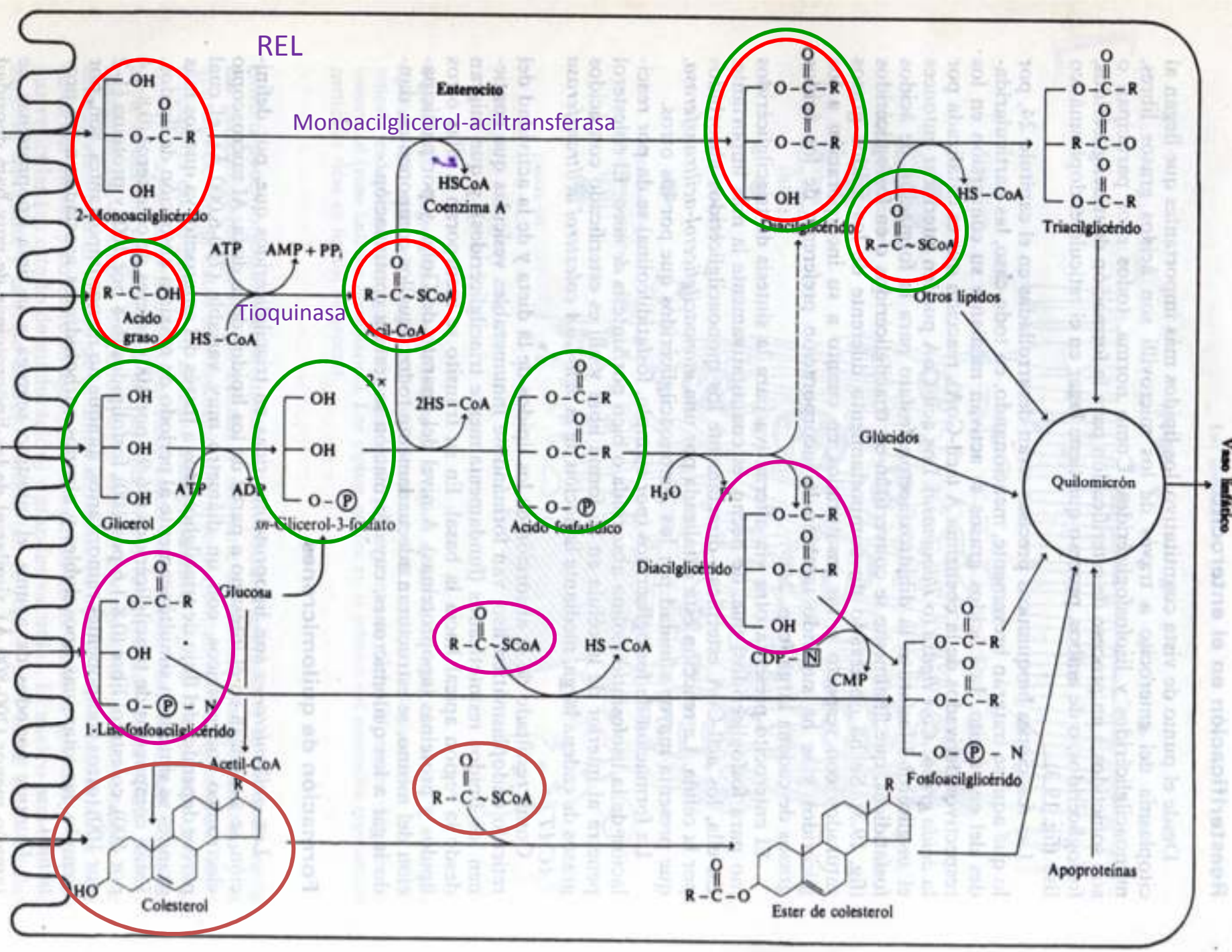
**Figura 19.1.** Representación esquemática del proceso de hidrólisis de los lípidos en la luz del duodeno a cargo de las enzimas pancreáticas, formación de micelas con las sales biliares y absorción por la mucosa intestinal. TG: triacilglicérido; DG: diacilglicérido; MG: monoacilglicérido; AG: ácido graso; FG: fosfoglicérido; EC: éster de colesterol; C: colesterol libre; SB: sal biliar.

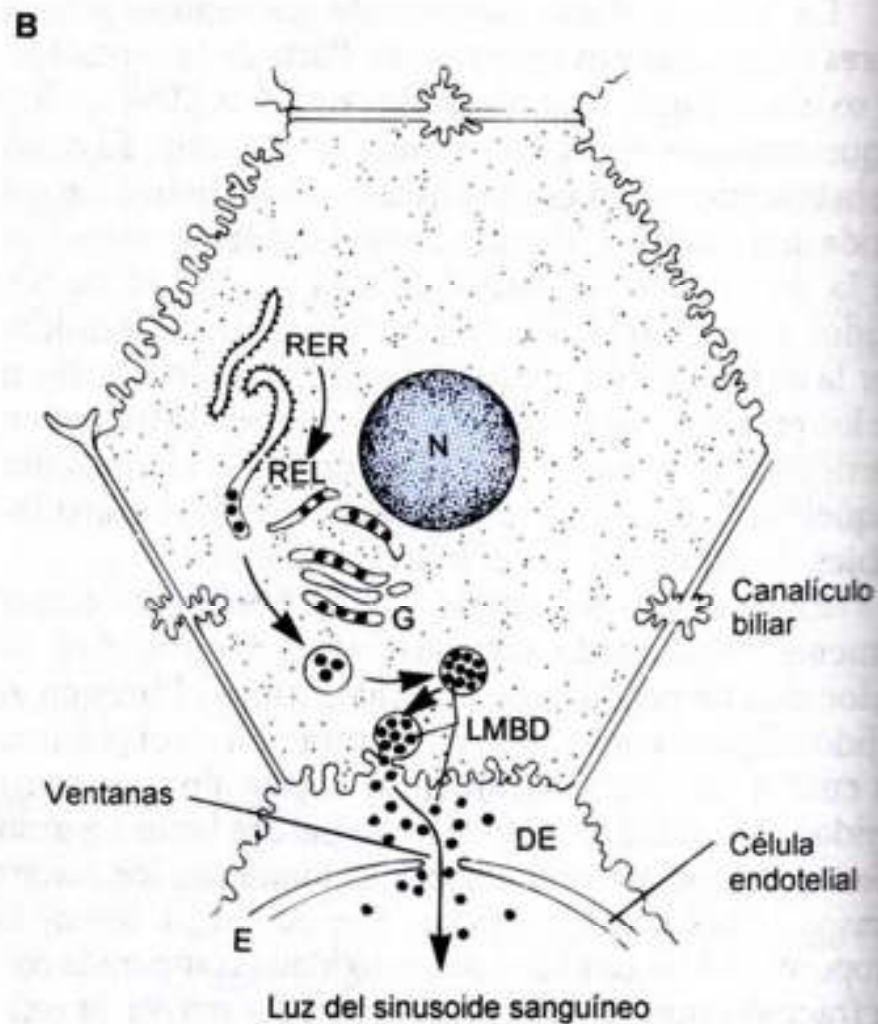
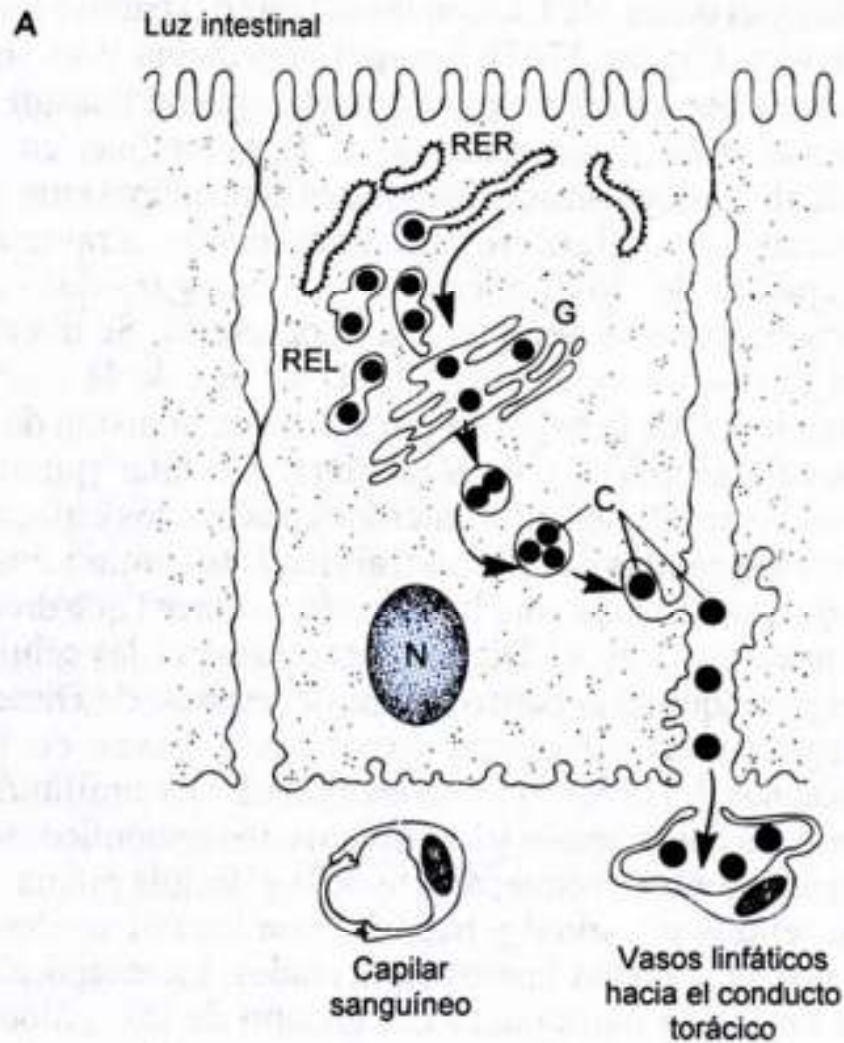
Micelas, liposomas...:  
Lípidos dietarios y endógenos

Capa de agua  
Glucocalix  
Microvellosidades

Gaspere Aselli (principios S. XVII) Obs. Linfáticos Intest. C. Bernard (1856)= Líps. Dietarios -> sist. Linfát.  
Comienzo S. XX -> 2 hipótesis contrapuestas:  
a) Immanuel Munk = T. particulada (TG dieta se absorben en forma intacta en fina emulsión a linfáticos)  
b) EF Pflüger = Teoría Lipolítica -> abs. Previa hidrólisis de TG a AG y Glicerol  
1936 -> Verzar & Mc Dougall -> LIP pancreática + Sales biliares= degrad. y emulsif. Esenciales p/absorción

Figura 19.3. Vías metabólicas en el enterocito para la biosíntesis de lípidos con destino a la formación de quilomicrones. Las líneas punteadas representan procesos poco activos en el enterocito.





**Figura 27-3.** Formación y secreción de (A) quilomicrones por una célula intestinal y (B) lipoproteínas de muy baja densidad por una célula hepática. (RER, retículo endoplásmico rugoso; REL, retículo endoplásmico liso; G, aparato de Golgi; N, núcleo; Q, quilomicrones; VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad; E, endotelio; DE, espacio de Disse, que contiene plasma sanguíneo.) El esquema es una representación diagramática de sucesos que pueden observarse con microscopio electrónico.



## Algunas consideraciones sobre el metabolismo de lípidos

- **Dieta:** esencial el aporte de lípidos c/ AG poliinsaturados y vitaminas liposolubles que el organismo no puede sintetizar.
- En la **sangre**, las grasas sufren una hidrólisis total y los productos formados llegan a las células de los distintos tejidos
- El **hígado** es muy importante en el metabolismo de lípidos y síntesis de AG. Cuando sobra energía sintetiza lípidos.

# QM = LP de 750 a 6000 angstrom

En ayuno = 200 – 800 angstrom (VLDL intestinal o QM pequeños= Líps. Endógenos y Biliares)

- TG  $\longrightarrow$  86-92 %
- Colesterol esterificado  $\longrightarrow$  0,8-1,4 %
- Colesterol libre  $\longrightarrow$  0,8-1,6 %
- FL  $\longrightarrow$  6-8 %
- Proteínas (apo B48=10%, A  $\longrightarrow$  1-2 %  
IV=10%, E=5%, A I=15-35%,  
C=45-50%, y A II)
- Vitaminas liposol.
- HC c/prots

- El **tejido adiposo** sintetiza **triacilgliceroles (TG)** a partir de AG y de la glucosa que llegan por sangre.
- Los **TG** constituyen la mayor parte de los lípidos que se almacenan en depósitos grasos y representan el material de **reserva energética**.
- Los **AG libres** son vehiculizados en unión con **Albúmina**, los lípidos existentes en plasma forman **Complejos Lipoproteicos** con distintas apoproteinas.



Se pueden distinguir 4 categorías de **lipoproteínas** de acuerdo a su densidad:

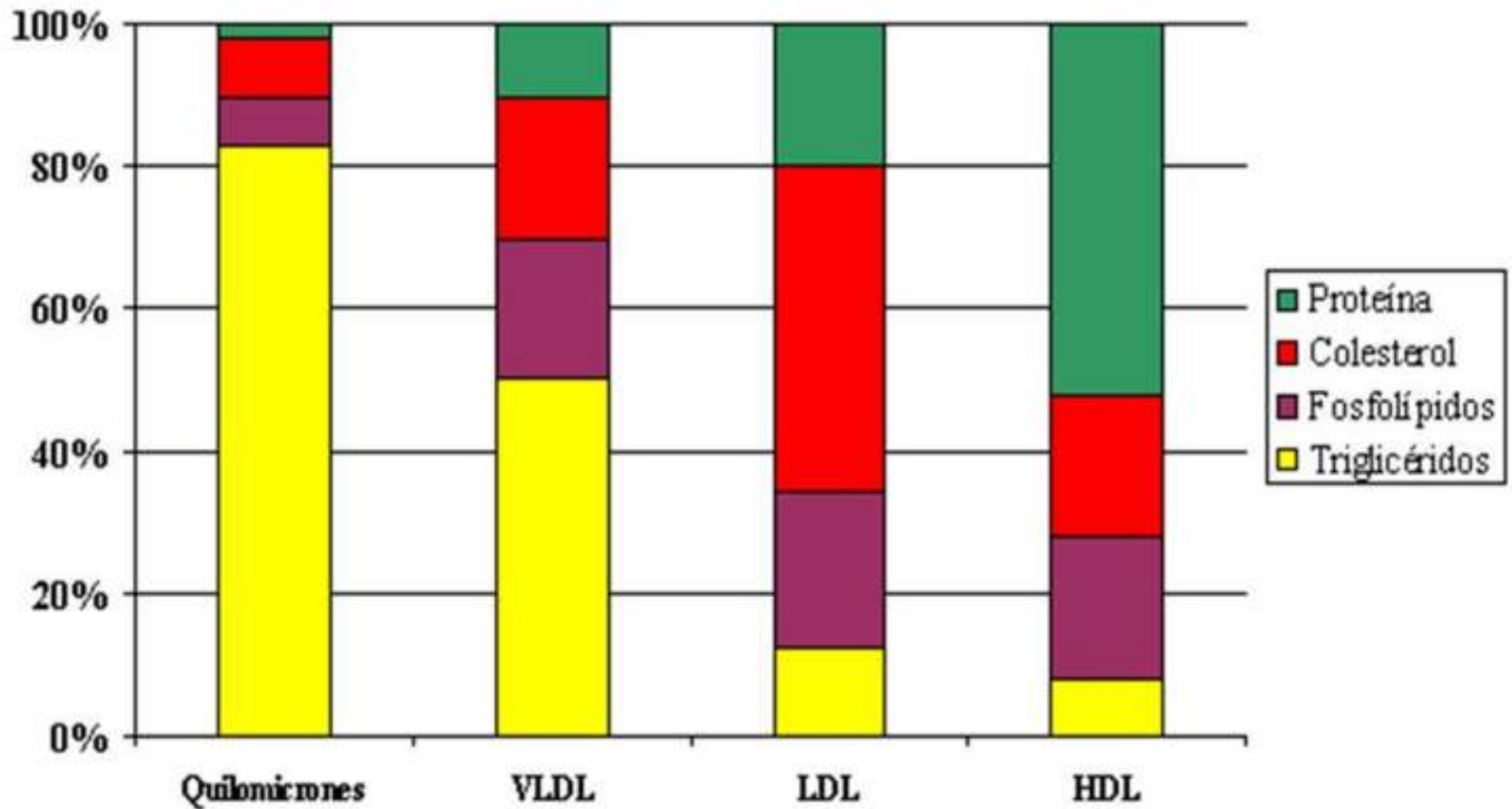
**1- Quilomicrones:** TG y proteínas de I tipo ApoA y Apo B

**2-VLDL** (lipop.de muy baja densidad):TG y Apo-B.

**3-LDL** (lip de baja densidad): Colesterol y Apo-B

**4- HDL** (lipo de alta densidad):fosfolípidos, colesterol y Apo-A Apo-C Apo-D y Apo-E

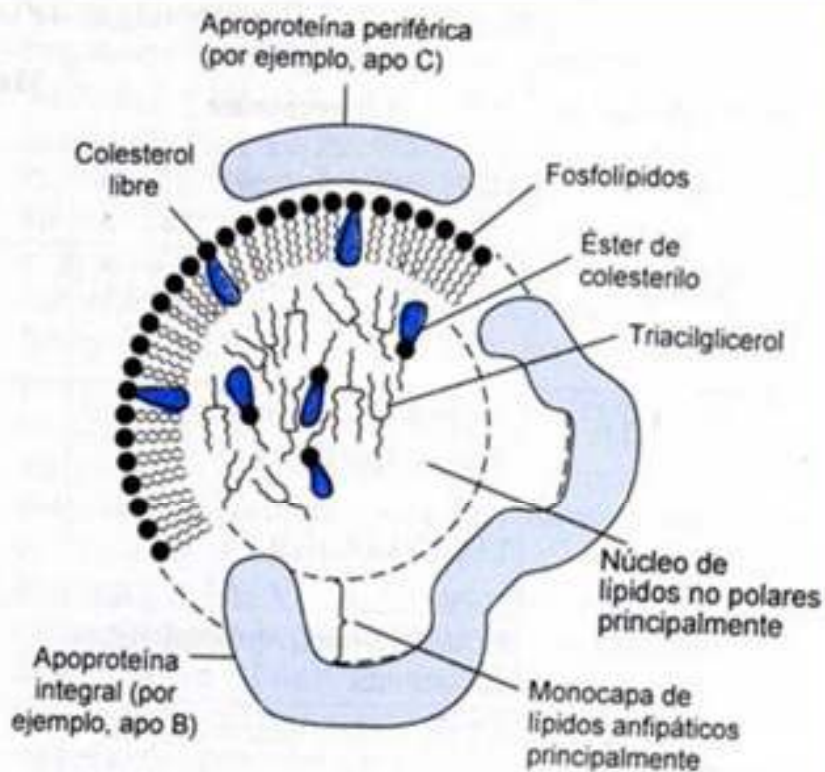
# Composición de las lipoproteínas



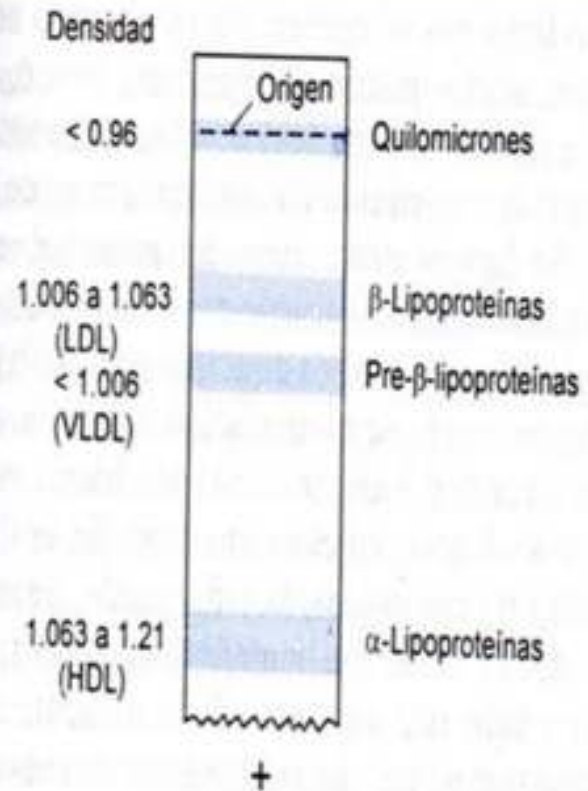
# Lípidos Plasmáticos

## Lipoproteínas Plasmáticas (H°)

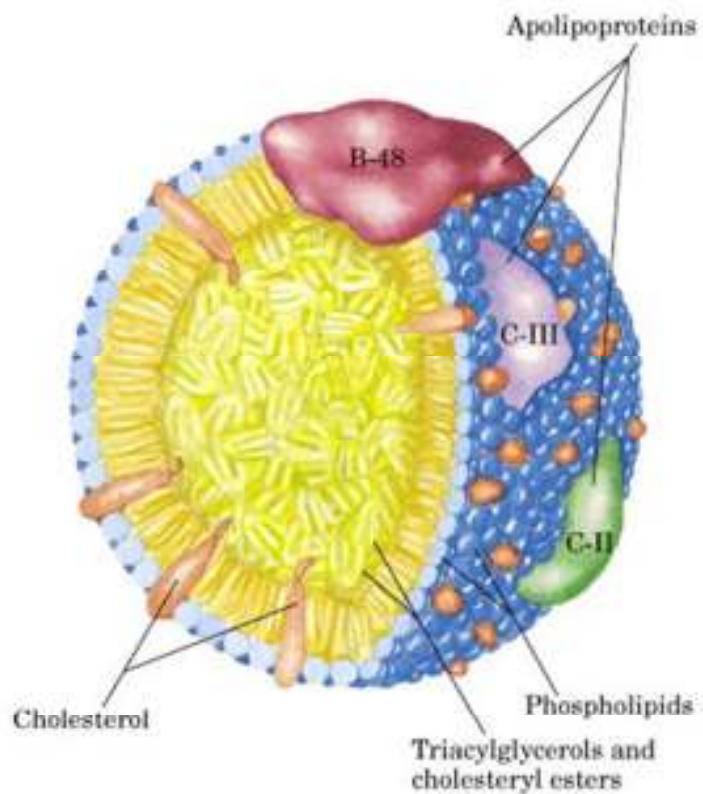
El total de AG, 45% son TG, 35% ésteres de colesterol y menos del 5% de AGL. Estos límites pueden excederse en situaciones anormales o patológicas.



**Figura 27-2.** Estructura generalizada de una lipoproteína plasmática. Se notan las semejanzas con la estructura de la membrana plasmática. Una pequeña cantidad de éster de colesterol y triacilglicerol, se encuentran en la capa superficial y algo del colesterol libre se ubica en el núcleo.



**Figura 27-1.** Separación de lipoproteínas del plasma por electroforesis en gel de agarosa.



## Tamaño de las lipoproteínas

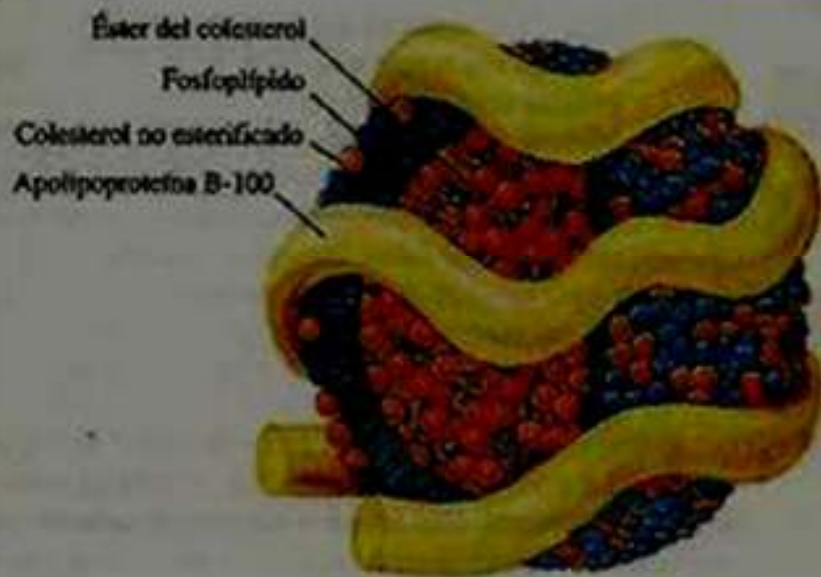
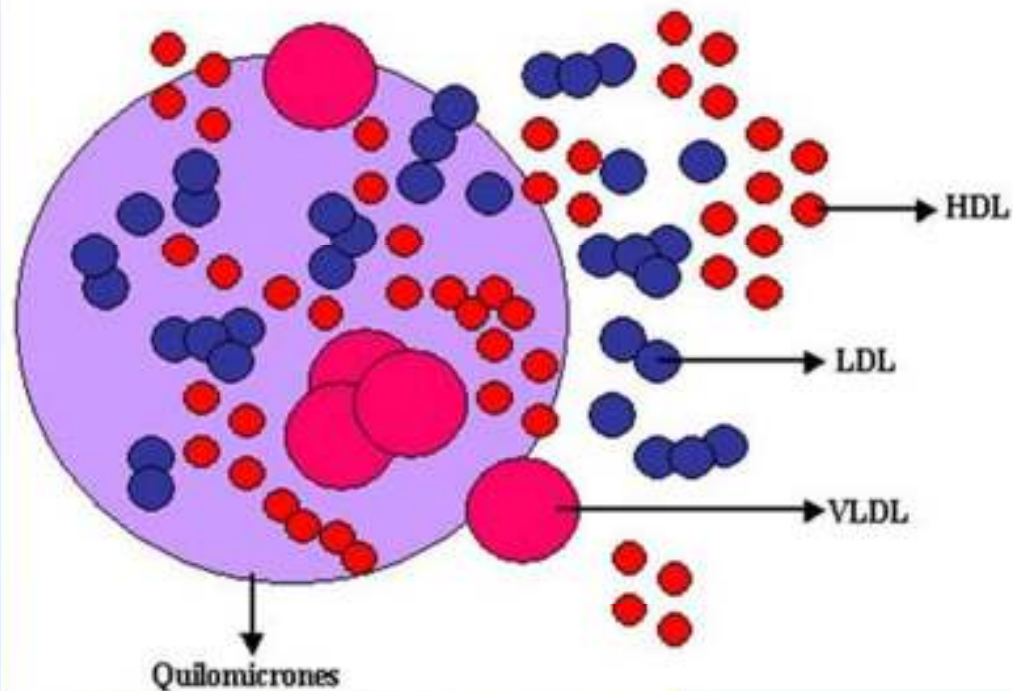
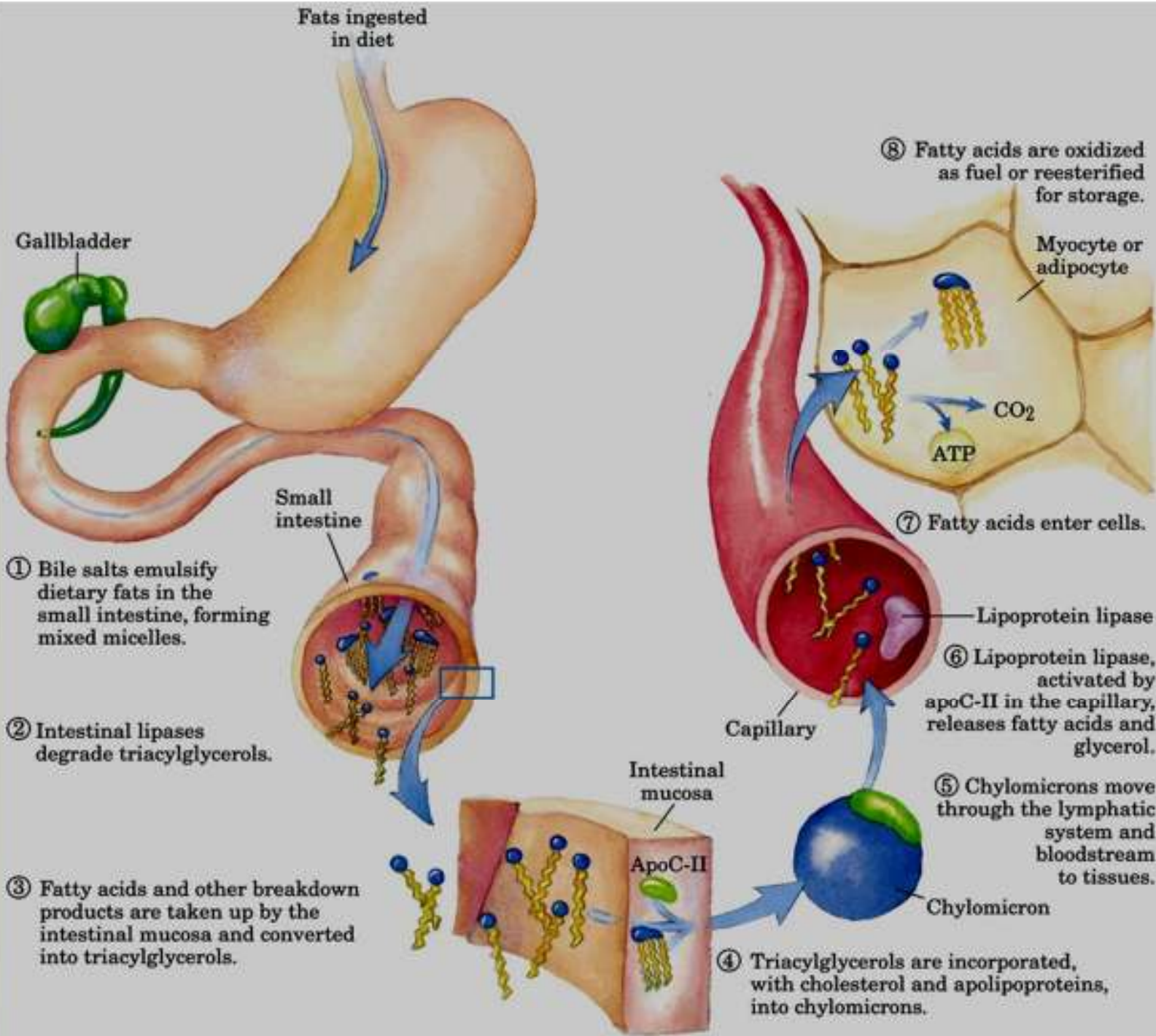


Figura 19-5 Diagrama de LDL, la transportadora principal del colesterol en la circulación. Esta partícula esférica presenta unas 1 500 moléculas de ésteres de colesterol rodeadas por una cubierta anfífila de ~800 moléculas de fosfolípidos, ~500 moléculas de colesterol y una sola molécula de 4 536 residuos de apolipoproteína B-100.

**Cuadro 27-3. Apoproteínas de las lipoproteínas del plasma humano**

Apolipoproteína	Lipoproteína	Masa molecular (Da)	Observaciones adicionales
Apo A-I	HDL, quilomicrones	28 000	Activadora de la lecitin:colesterol aciltransferasa (LCAT). Ligando para el receptor HDL
Apo A-II	HDL, quilomicrones	17 000	La estructura la forman dos monómeros idénticos unidos por un puente disulfuro. ¿Inhibidor o LCAT?
Apo A-IV	Secretado con quilomicrones pero se transfiere a HDL	46 000	Asociado con la formación de triacilglicerol rico en lipoproteínas. Función desconocida. Sintetizada por el intestino
Apo B-100	LDL, VLDL, IDL	550 000	Sintetizada en el hígado. Ligando para el receptor LDL
Apo B-48	Quilomicrones, quilomicrones remanentes	260 000	Sintetizados en el intestino
Apo C-I	VLDL, HDL, quilomicrones	7600	Posible activadora de la LCAT
Apo C-II	VLDL, HDL, quilomicrones	8916	Activadora de la lipoproteína lipasa
Apo C-III	VLDL, HDL, quilomicrones	8750	Varias formas polimórficas dependiendo del contenido de ácidos siálicos
Apo D	Subfracción de HDL	19 300	Puede actuar como proteína de transferencia de lípidos
Apo E	VLDL, HDL, quilomicrones, quilomicrones remanentes	34 000	Presente en exceso en las $\beta$ -VLDL de pacientes con hiperlipoproteinemia tipo III. Es la única apoproteína encontrada en las DLc de los animales con hipercolesterolemia inducida por la dieta. Ligando para receptor de remanentes de quilomicrones en el hígado y para el receptor de LDL



## LIPIDOS DE LOS TEJIDOS

### **A-Lípidos de Depósito:**

- Tejido Celular subcutáneo y adiposo
- Contiene grasas neutras y pequeña cantidad de Colesterol y L. Complejos
- Reserva de Energía (TG)
- Puede mobilizarse y degradarse
- Aislante Térmico , cubierta protectora y sostén a ciertos órganos

### **B-Lípidos Constitutivos de Órganos y Tejidos**

- Lípidos Complejos y Colesterol
- Participan en la const. de membranas y estructuras celulares
- No se acumulan en condiciones normales, participan en proporciones constantes en la composición de los Tejidos





# GRASA PARDA

- Participa en el metabolismo cuando se hace necesaria la generación de calor
- Es activo en los animales expuestos al Frío
- Alto contenido de mitocondrias y citocromos
- baja actividad de la ATP sintetasa
- Promueve la Termogénesis

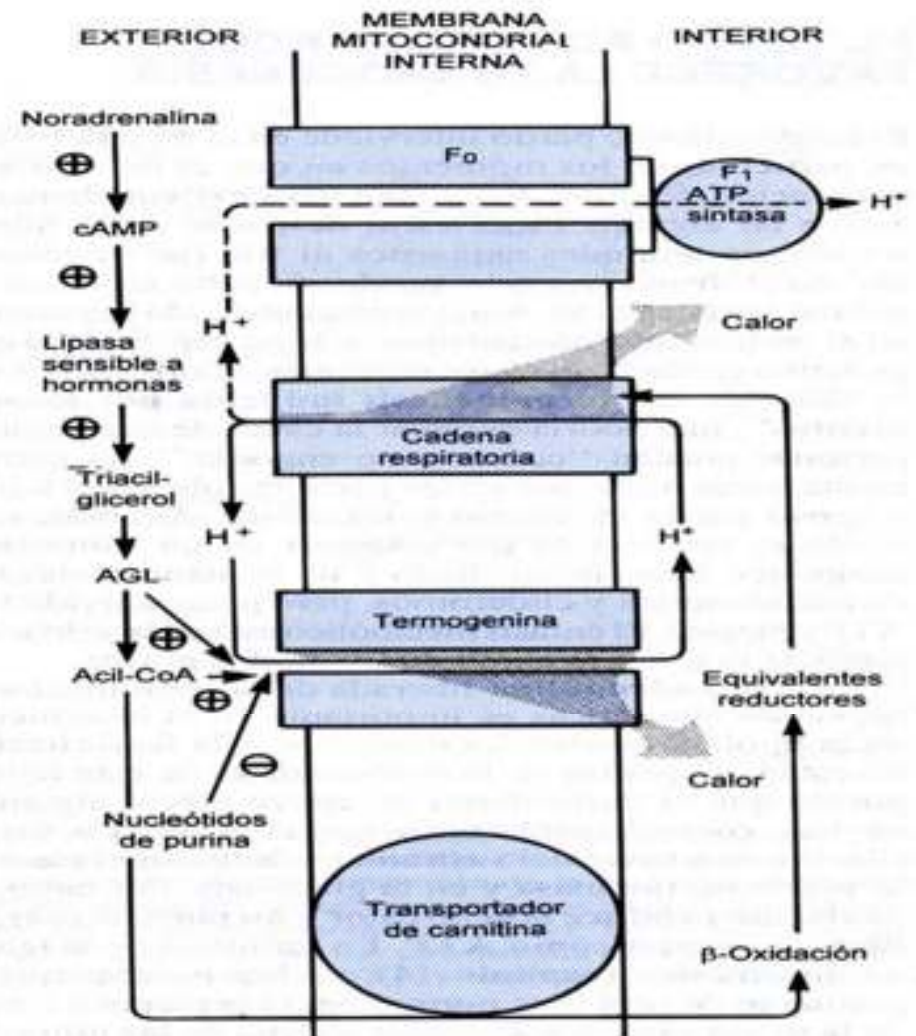


Figura 27-10. Termogénesis en el tejido adiposo pardo. La actividad de la cadena respiratoria produce calor además de la traslocación de protones (capítulo 14). Estos protones disipan más calor por medio de la termogenina cuando regresan al compartimiento mitocondrial interno en lugar de generar ATP, como ocurre cuando regresan por medio de la  $F_1$  ATP sintasa. El paso de  $H^+$  por medio de la termogenina es inhibido por los nucleótidos de purina cuando el tejido adiposo pardo no es estimulado. Bajo la influencia de la noradrenalina, la inhibición desaparece por el estímulo de la producción de ácidos grasos libres (AGL) y acil-CoA. Nótese el papel doble de la acil-CoA en facilitar tanto la acción de la termogenina, como el suministro de equivalentes reductores para la cadena respiratoria. Efectos reguladores positivos ( $\oplus$ ) o negativos ( $\ominus$ ).

## METABOLISMO DE LAS GRASAS

- ❑ Los TG exógenos son transportados por Quilomicrones
- ❑ Los TG Endógenos por las Lipoproteínas de muy baja Densidad (VLDL)
- ❑ Se hidrolizan por la Lipoproteína Lipasa, los Acidos Grasos penetran en las células, en ambos casos queda en plasma el glicerol

## Llegada de TG a los tejidos periféricos

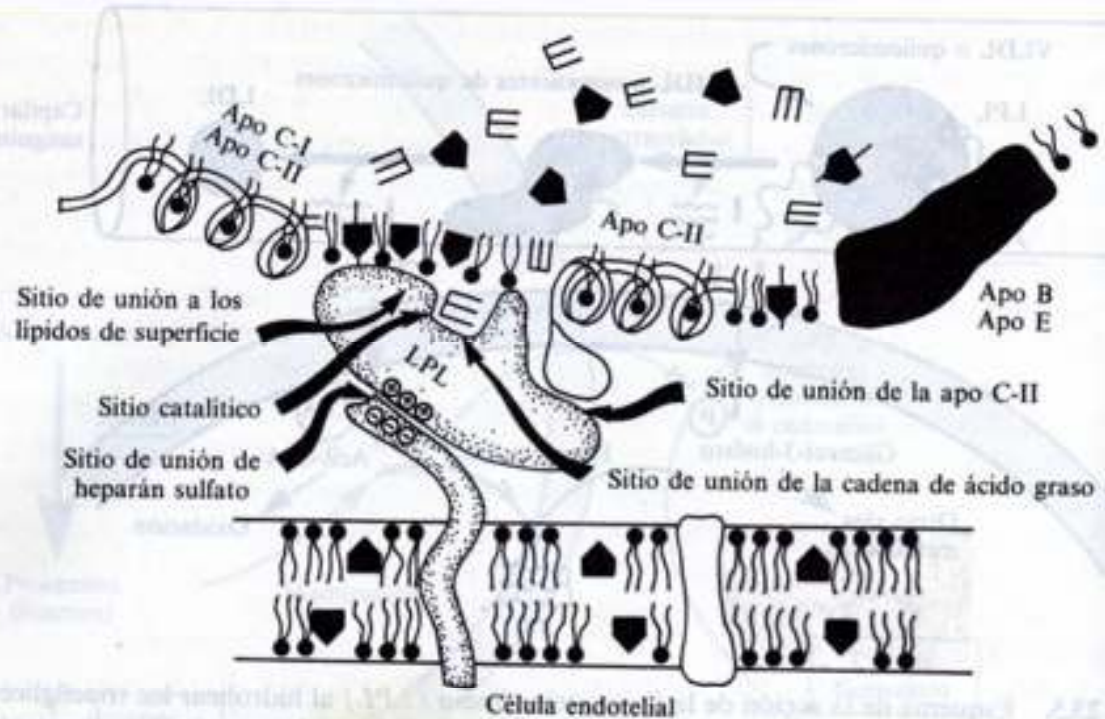
### Acción de la LPL



Blood plasma  
after fast

Blood plasma  
after meal

(b)



**Figura 23.6.** Sitios de unión de la molécula de *lipoproteína lipasa (LPL)* a la fracción lipídica y a la apo C-II del sustrato, así como a una molécula de heparán sulfato de la membrana de la célula endotelial. Las moléculas de triacilglicéridos sobre los que actúa la *LPL* se encuentran en el corazón de la lipoproteína, y migran a su superficie para interactuar con la enzima. En la figura también se muestra una de tales moléculas de triacilglicérido unida al sitio catalítico de la *LPL*. (Tomada de Larry, R.; McLean, R. M.; Demel, R. A.; Socorro, L.; Shinomiya, M., y Jackson, L.: «Methods in Enzymology», vol. 129, Albers, J. J., y Segrest, J. P. (eds.), Academic Press, Nueva York, págs. 738-763, 1986.)

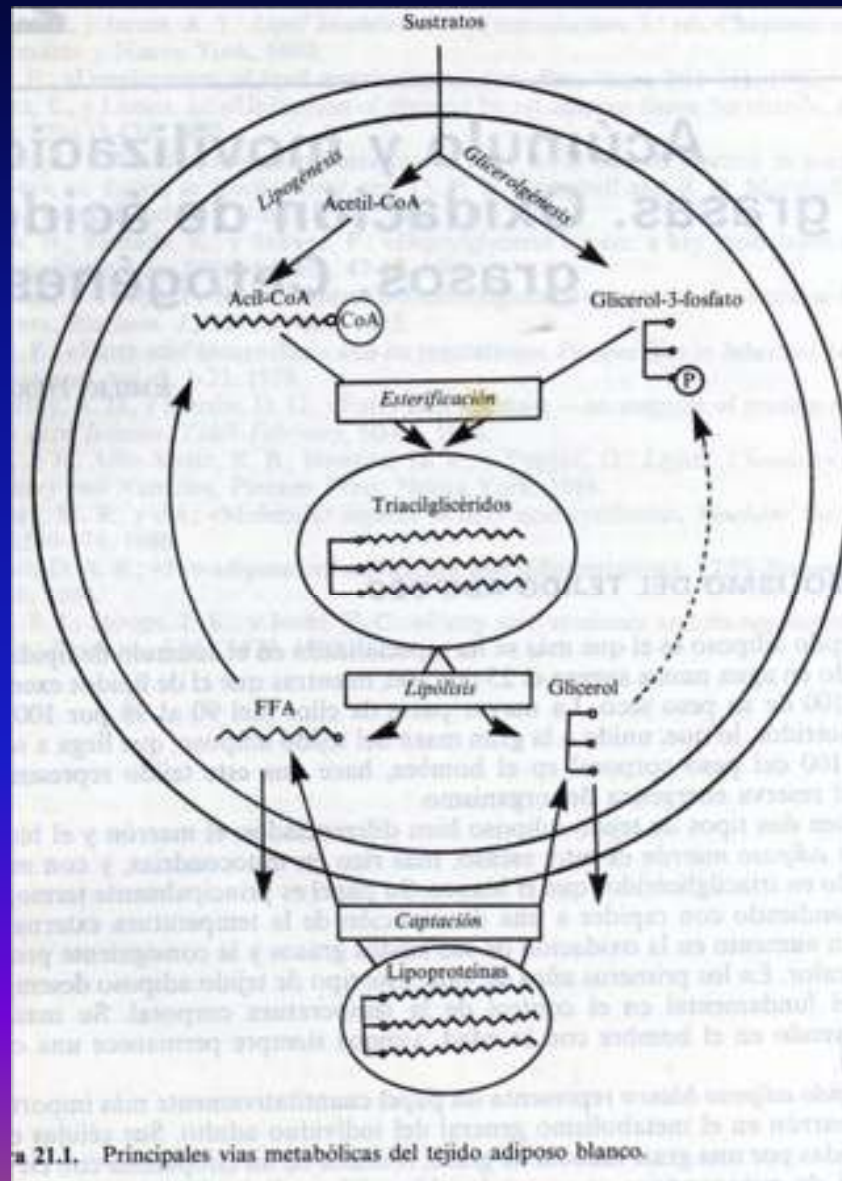
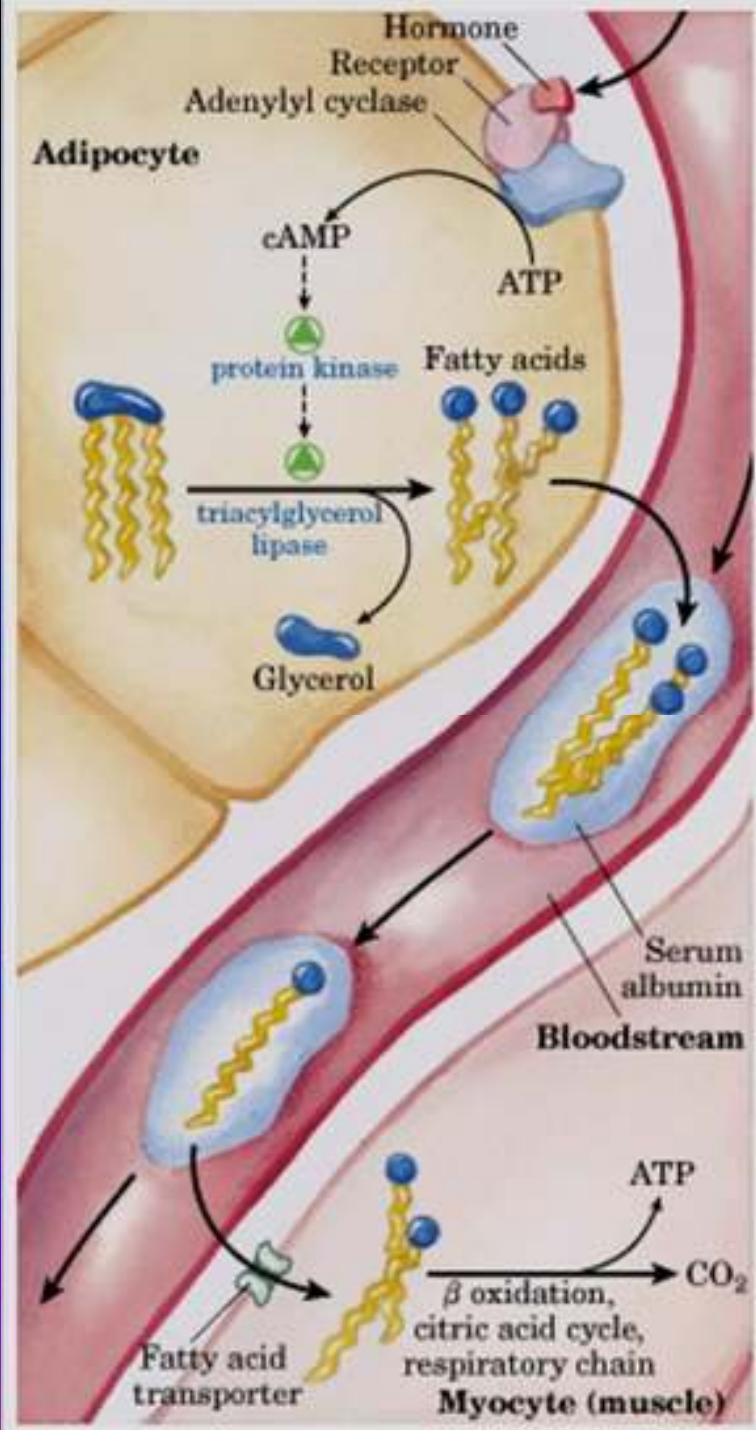
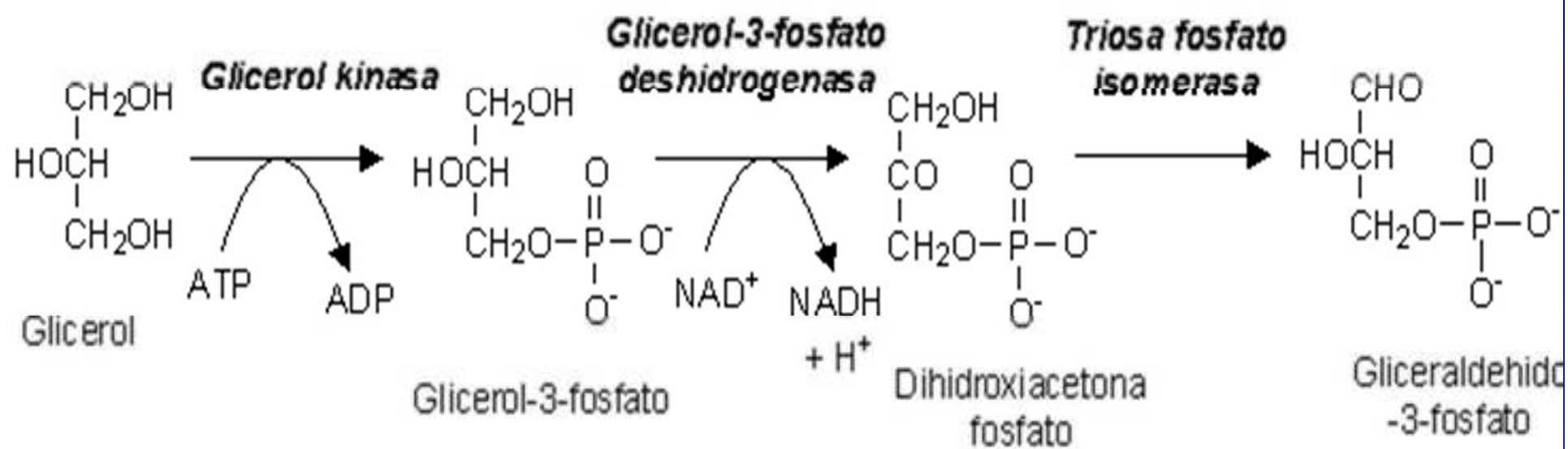


Figura 21.1. Principales vías metabólicas del tejido adiposo blanco.



## METABOLISMO DE GLICEROL



# Catabolismo de ácidos grasos

Hígado riñón, corazón, músculo esquelético, tejido adiposo tienen capacidad para oxidar ácidos grasos de cadena larga.

-La Beta oxidación es el principal mecanismo de degradación, se utilizan Enzimas que se encuentran en la matriz mitocondrial.

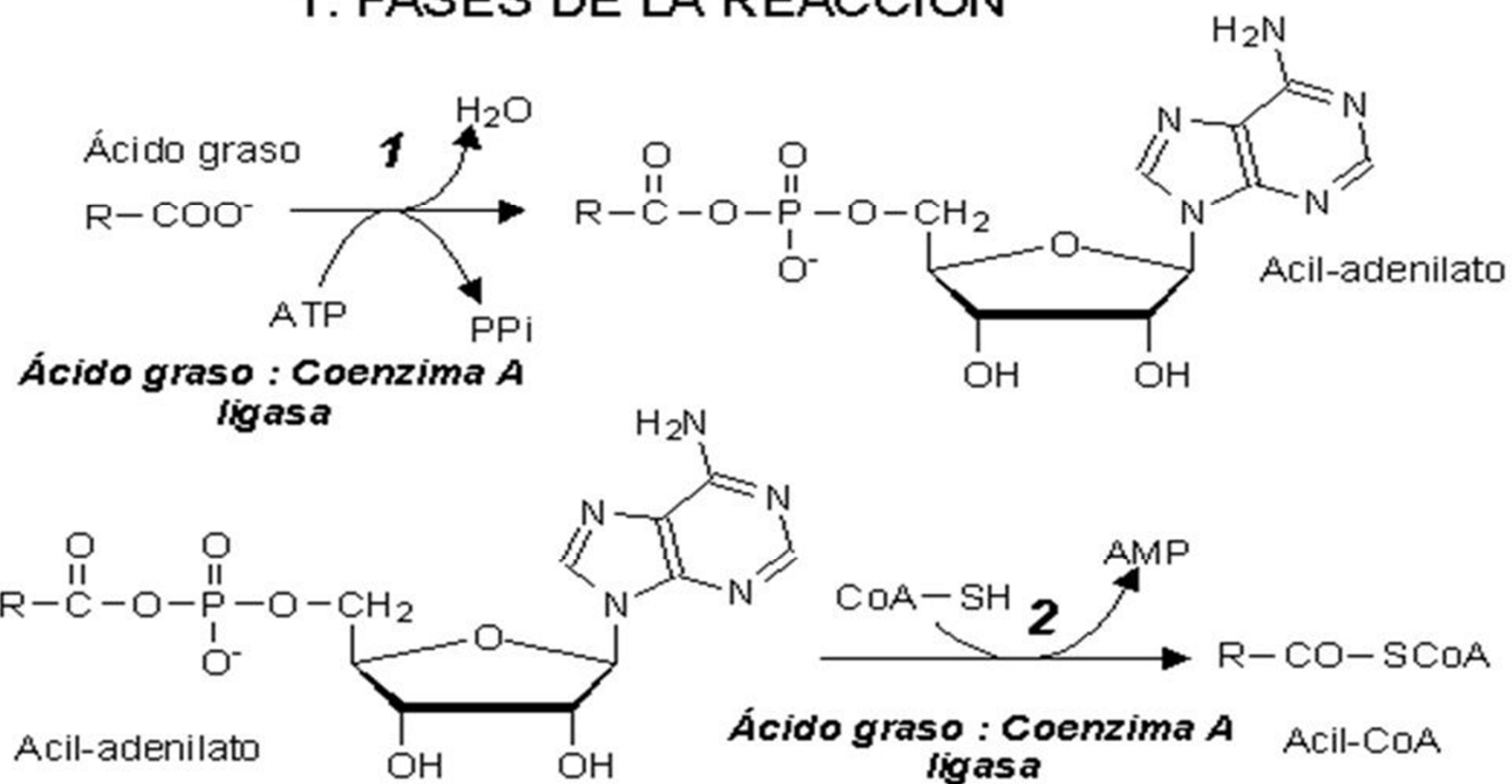
Se deben producir dos etapas preparatorias:

**a) Activación del ácido graso**

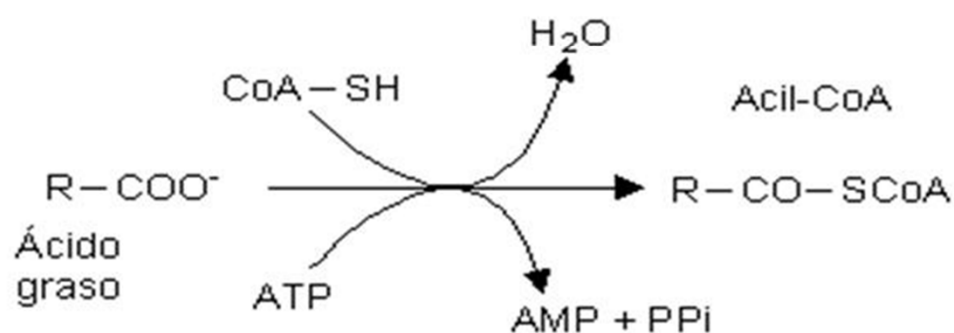
**b) Transporte al interior de la Mitocondria**

# ACTIVACIÓN DE ÁCIDOS GRASOS

## 1. FASES DE LA REACCIÓN



## 2. REACCIÓN GLOBAL

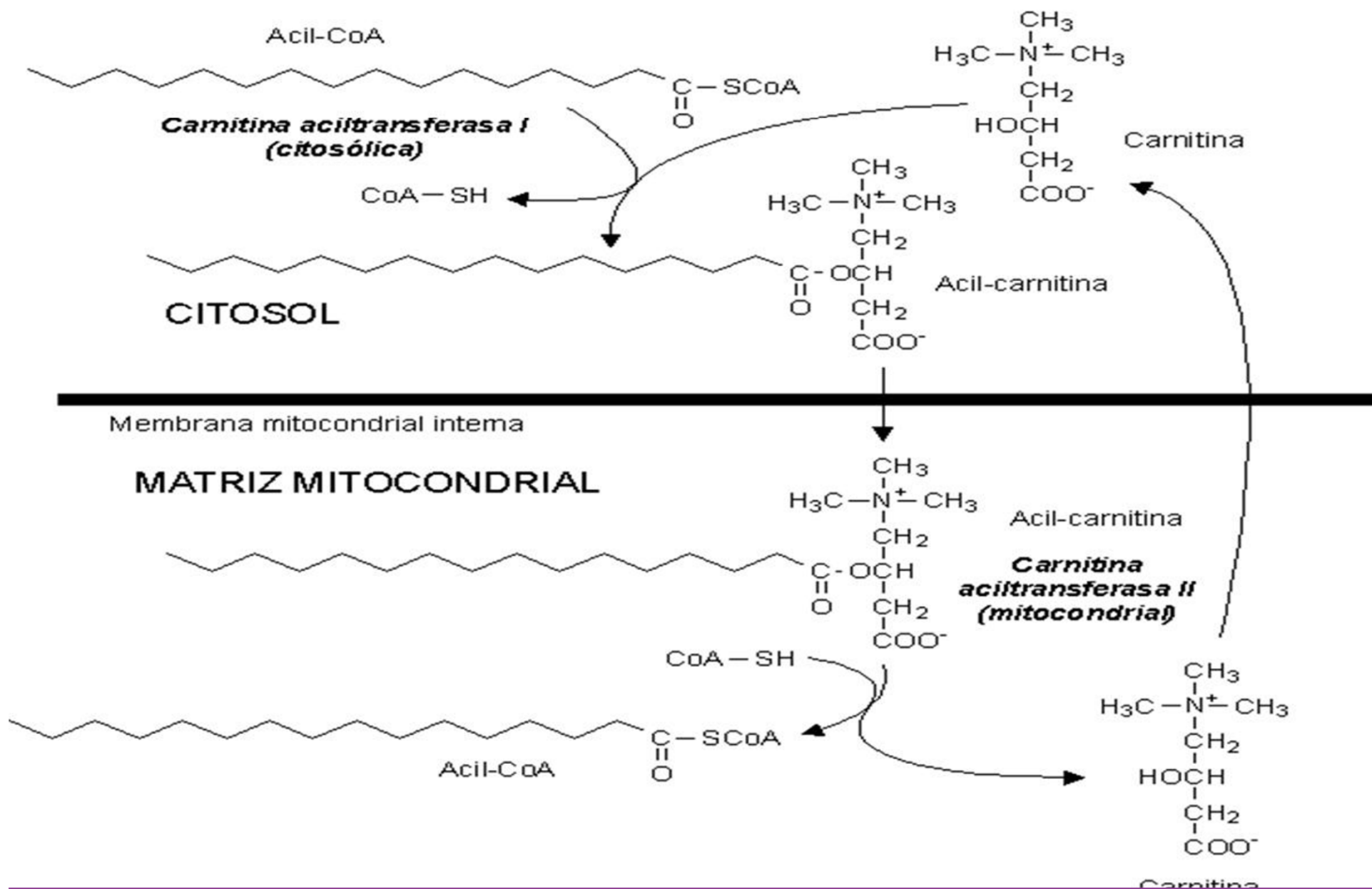


**Ácido graso : Coenzima A ligasa**





# TRANSPORTE DE ACIDOS GRASOS A LA MITOCONDRIA



Acil-CoA queda lista para el proceso de oxidación que:

- comprende 4 reacciones
- libera acetil-SCoA
- acorta en 2 Carbonos la cadena acilo

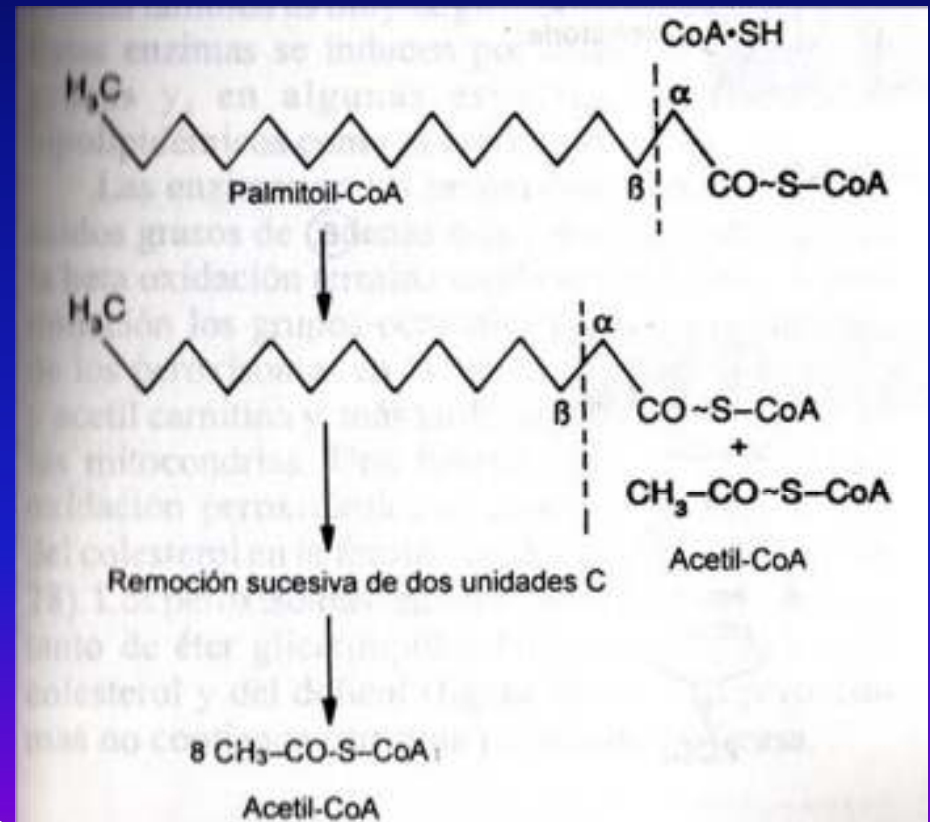
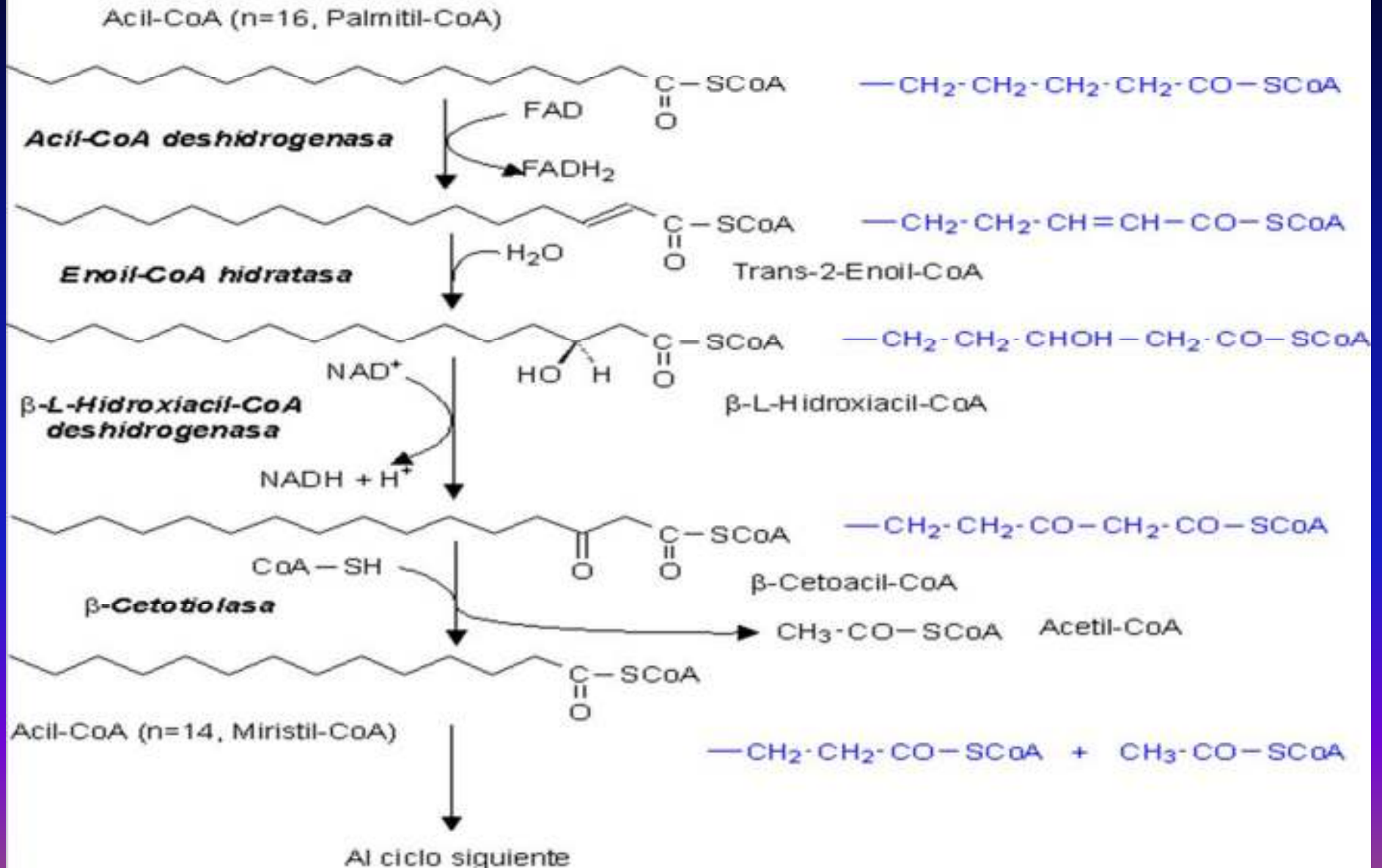
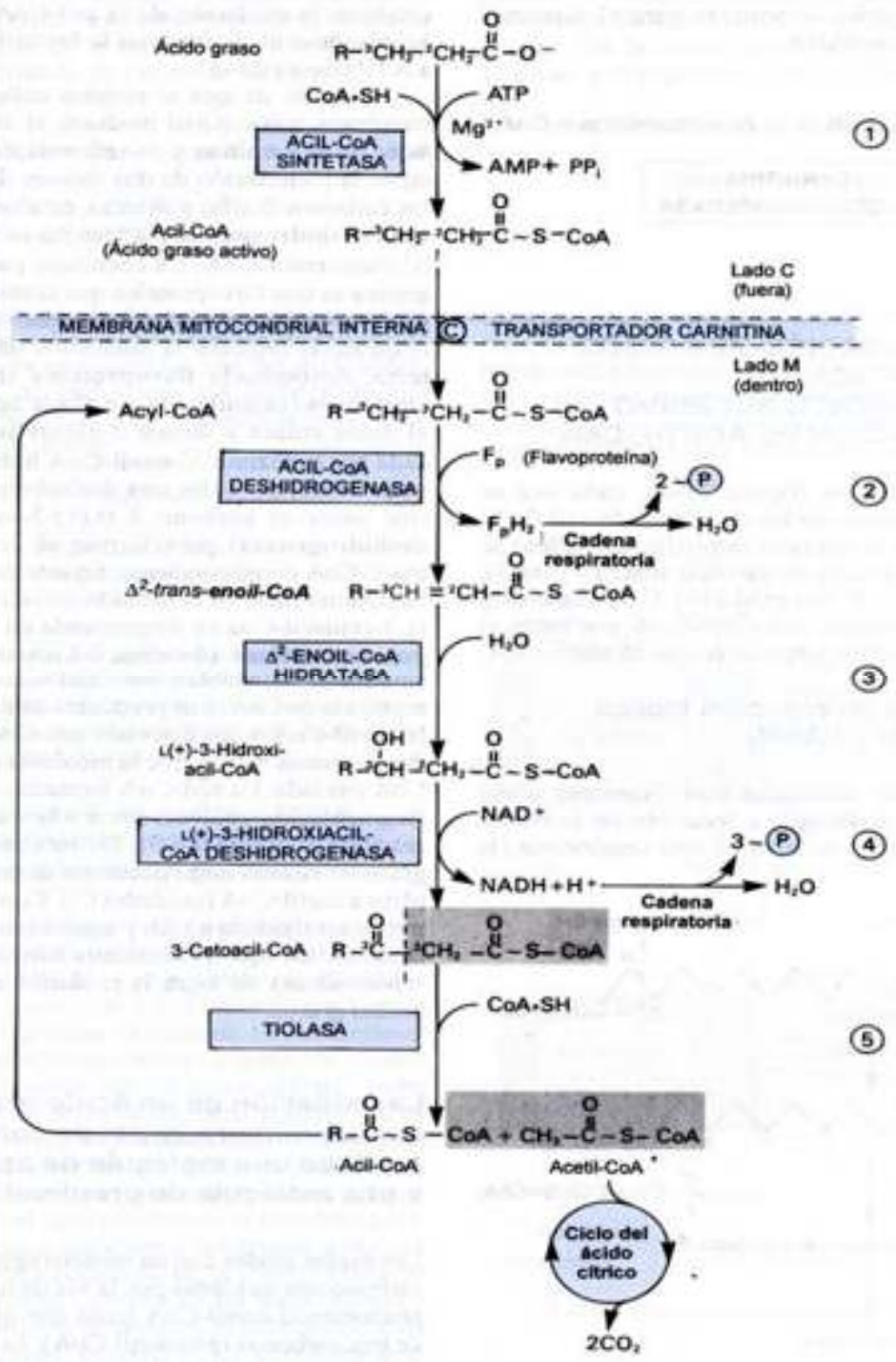


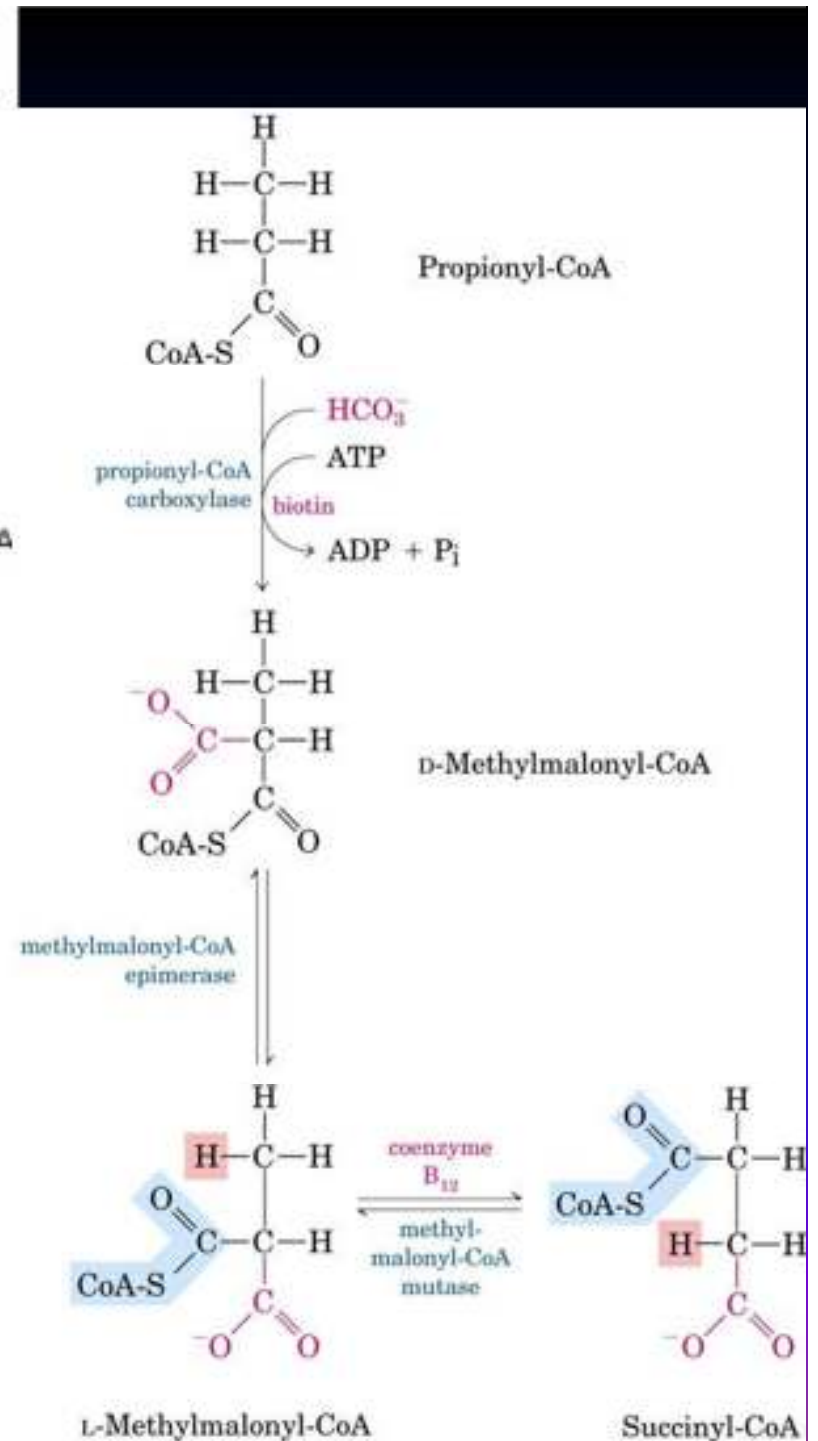
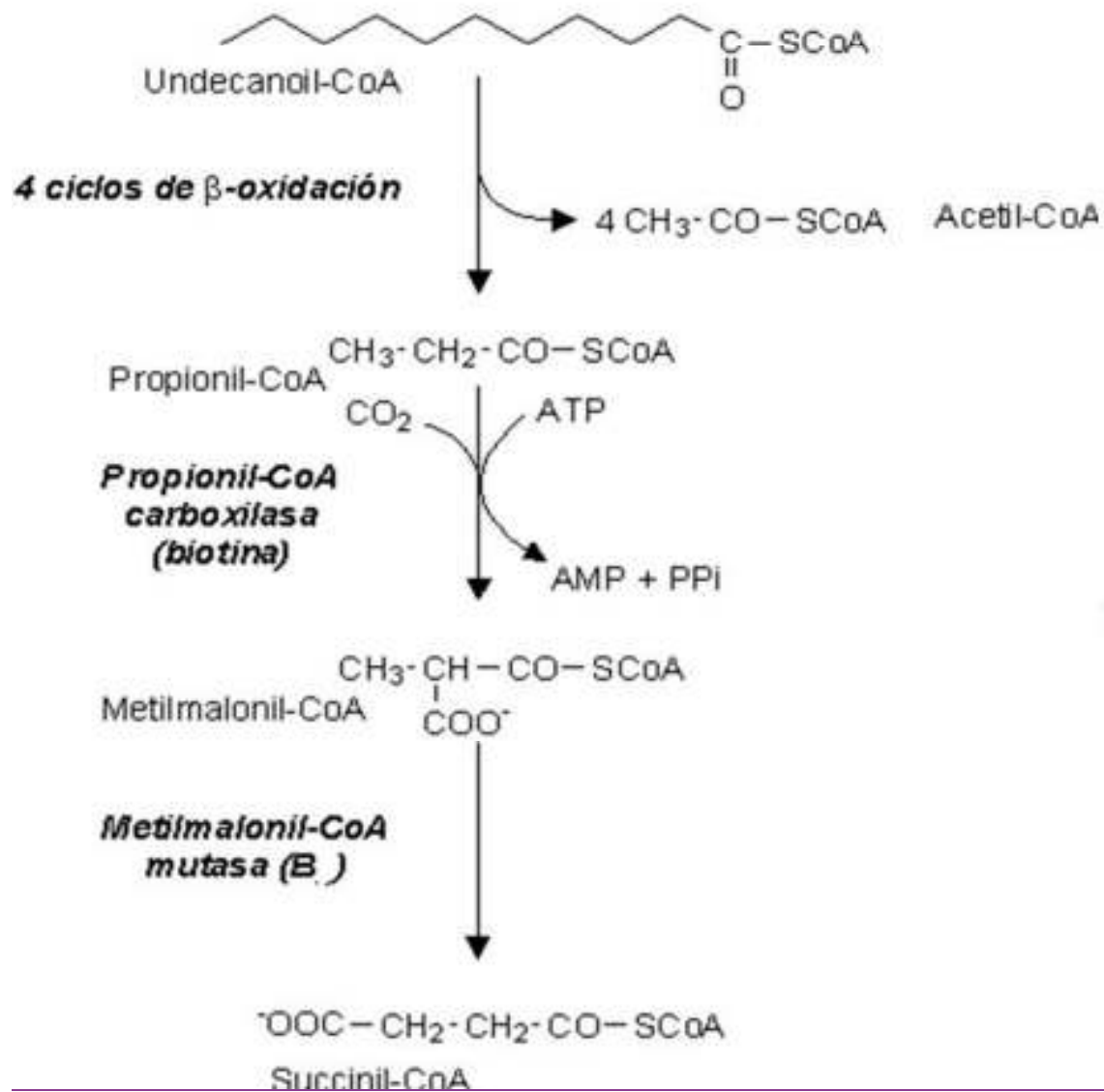
Figura 24-2. Esquema global de la beta oxidación de los ácidos grasos.

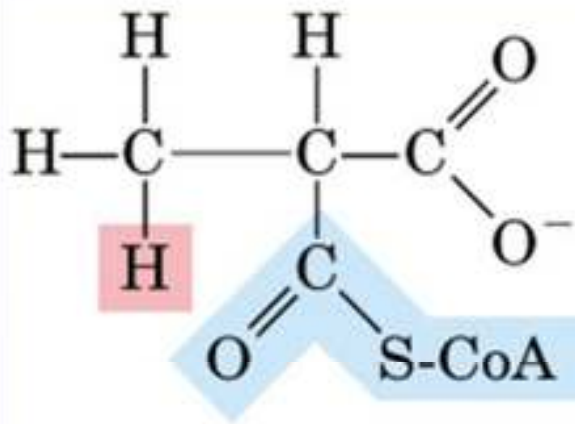
# β-OXIDACIÓN



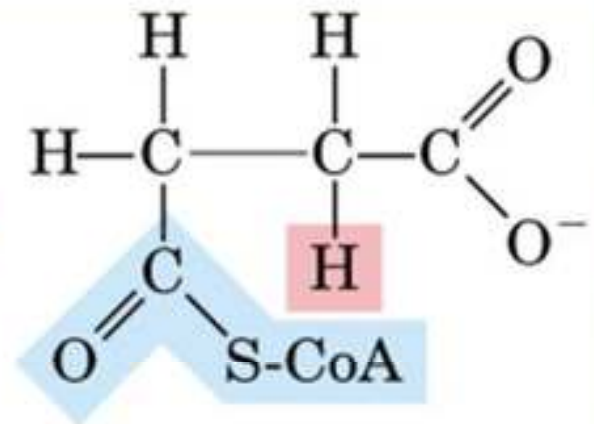
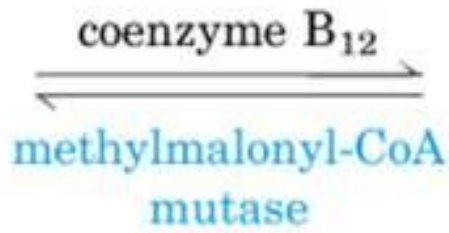


# METABOLISMO DE ÁCIDOS GRASOS DE CADENA IMPAR



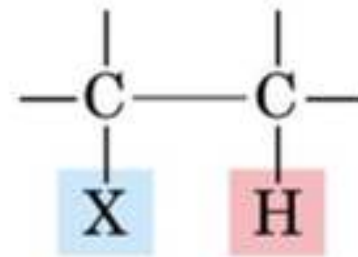
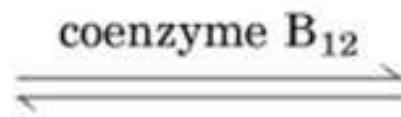
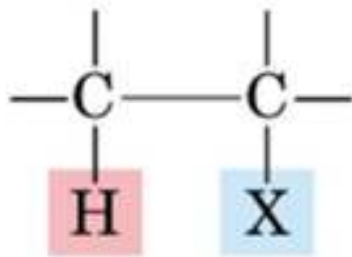


L-Methylmalonyl-CoA

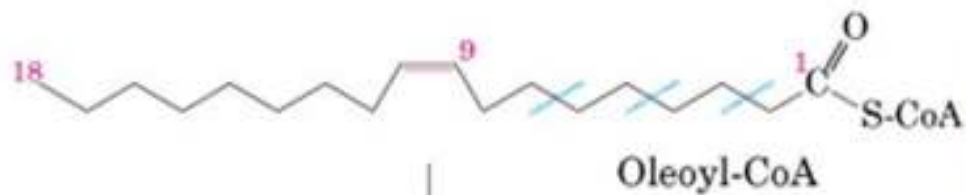


Succinyl-CoA

(a)

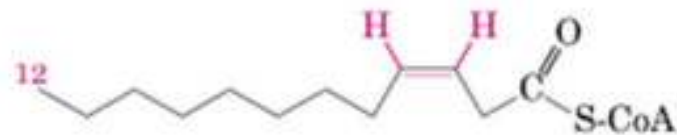


(b)

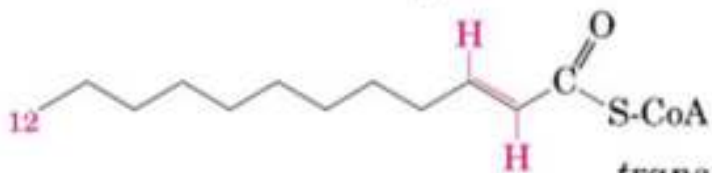


$\beta$  oxidation  
 (three cycles)

3 Acetyl-CoA



enoyl-CoA isomerase

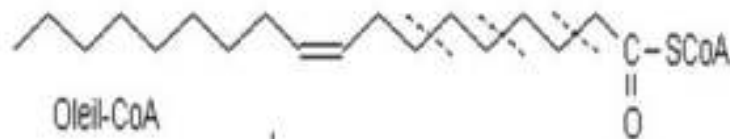


$\beta$  oxidation  
 (five cycles)

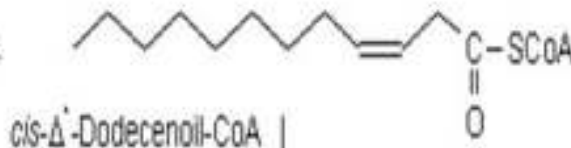
6 Acetyl-CoA



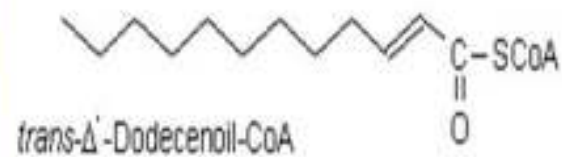
METABOLISMO DE ÁCIDOS GRASOS INSATURADOS



3 ciclos de  $\beta$ -oxidación



Enoyl-CoA isomerasa



METABOLISMO DEL  
 ÁCIDO OLEICO

Continúa  $\beta$ -oxidación







Linoleoyl-CoA  
*cis*- $\Delta^9$ ,*cis*- $\Delta^{12}$

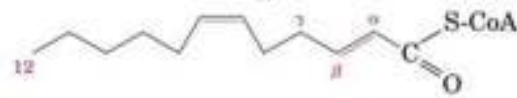
$\beta$  oxidation  
(three cycles)

3 Acetyl-CoA



*cis*- $\Delta^3$ ,*cis*- $\Delta^6$

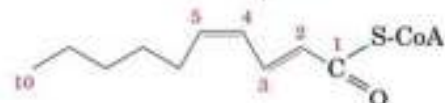
enoyl-CoA  
isomerase



*trans*- $\Delta^2$ ,*cis*- $\Delta^6$

$\beta$  oxidation  
(one cycle, and  
first oxidation  
of second cycle)

Acetyl-CoA

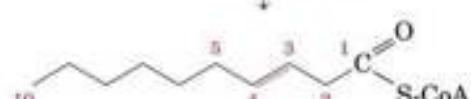


*trans*- $\Delta^2$ ,*cis*- $\Delta^4$

2,4-dienoyl-CoA  
reductase

NADPH + H<sup>+</sup>

NADP<sup>+</sup>



*trans*- $\Delta^3$

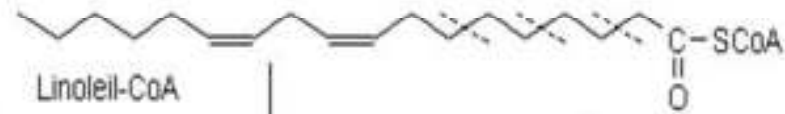
enoyl-CoA  
isomerase



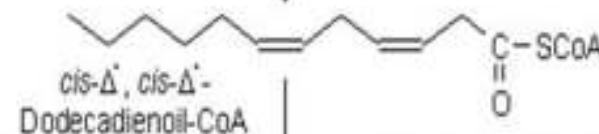
*trans*- $\Delta^2$

$\beta$  oxidation  
(four cycles)

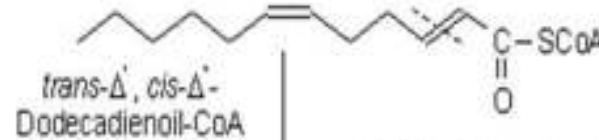
5 Acetyl-CoA



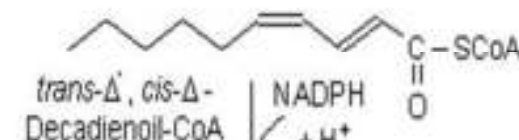
3 ciclos de  $\beta$ -oxidación



Enoyl-CoA isomerasa



1 ciclo de  $\beta$ -oxidación

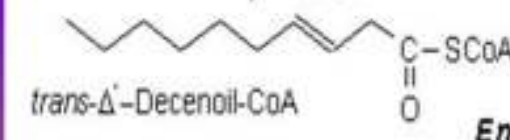


2,4 dienoyl-CoA reductasa

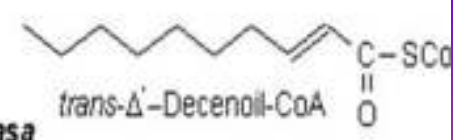
NADPH

+ H<sup>+</sup>

NADP<sup>+</sup>



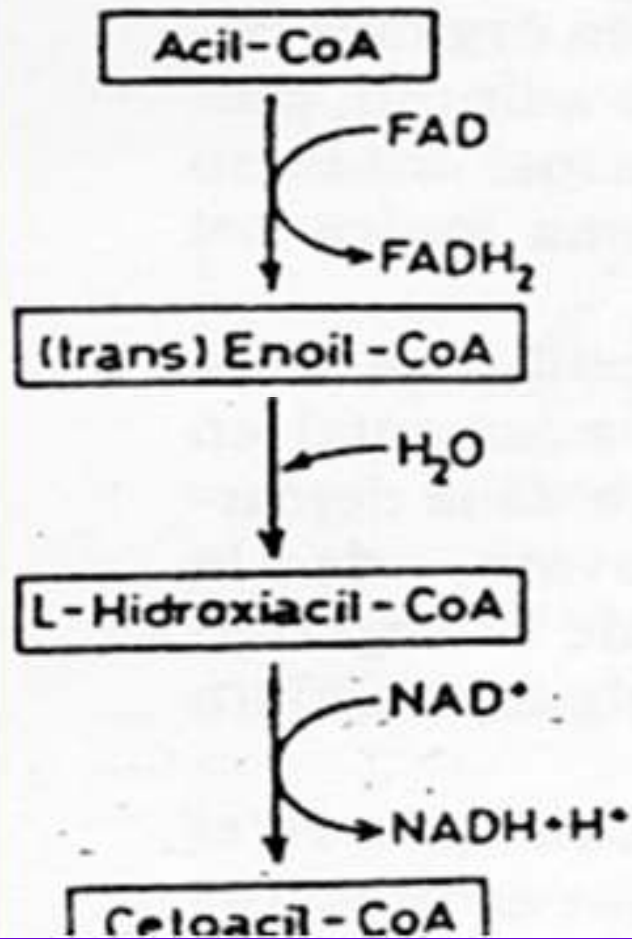
Enoyl-CoA isomerasa



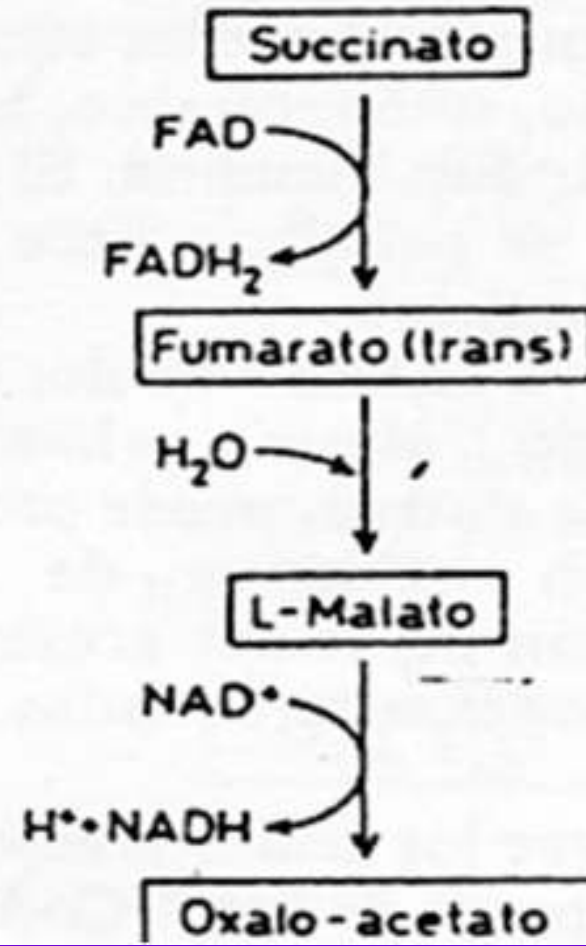
METABOLISMO DEL  
ÁCIDO LINOLEICO

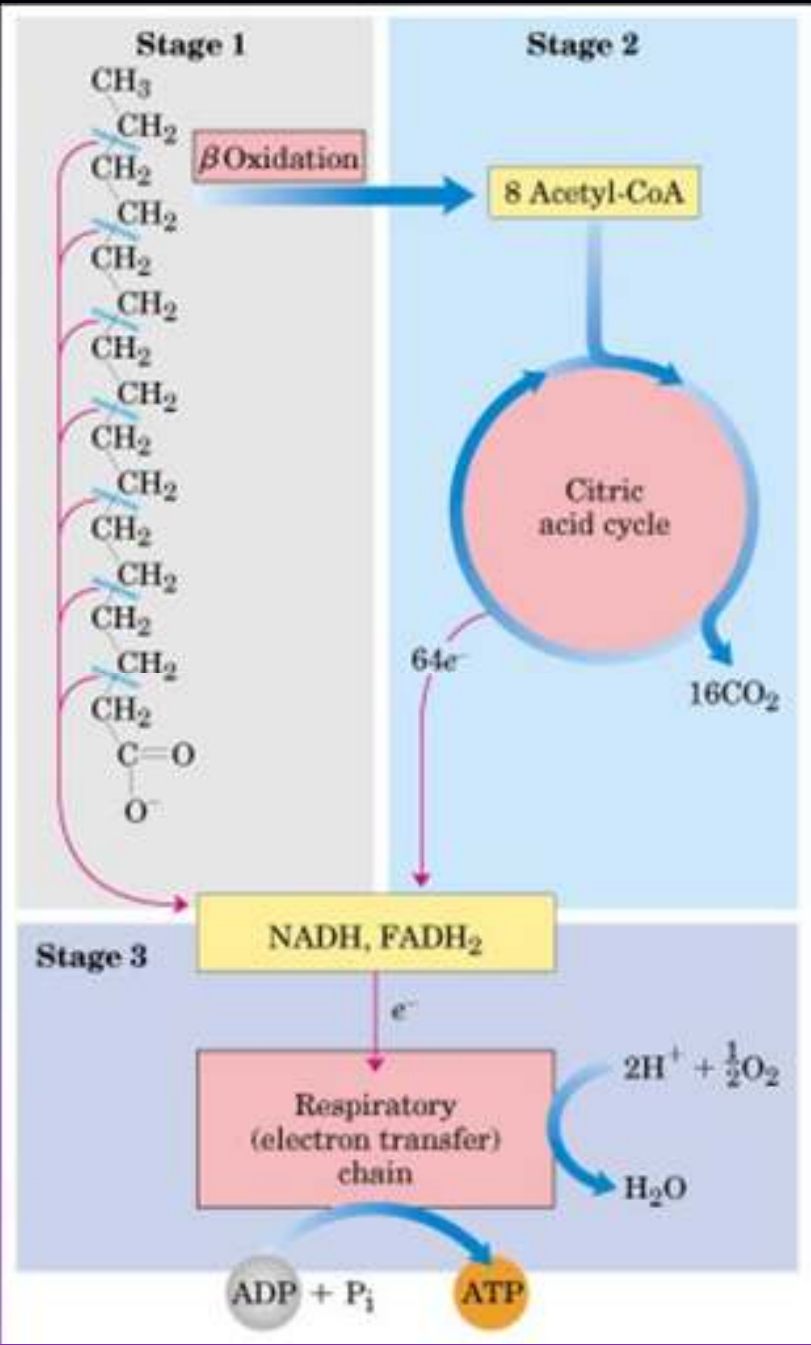
Continúa  $\beta$ -oxidación

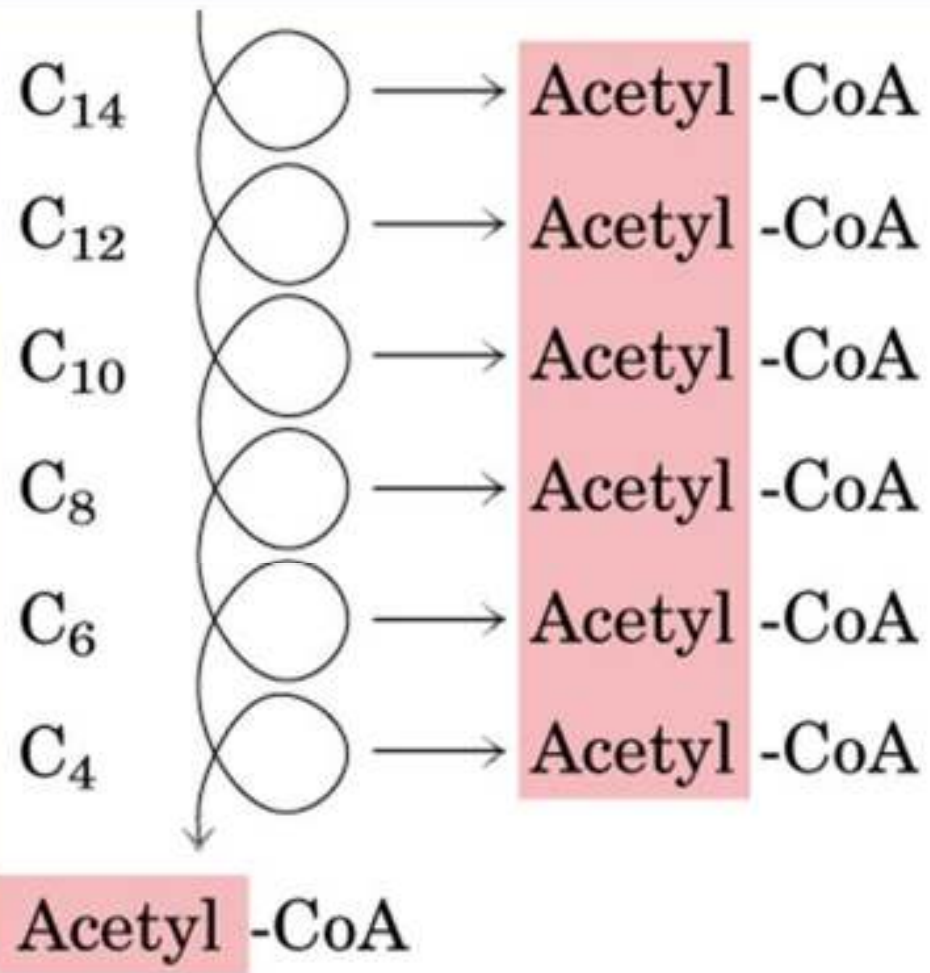
$\beta$ -oxidación de ácidos grasos



Ciclo del ácido cítrico







**(b)**

## BALANCE ENERGETICO

Beta Oxidación : se transfieren hidrogenos en la etapa 1 y 3, los aceptores son FAD( 2 ATP) Y NAD (3 ATP)

El ácido Caprílico dá 3 vueltas para su degradación a acetyl-CoA, entonces la producción de ATP será:

$$3 \text{ FADH}_2 \times 2 \text{ ATP c/u} = 6 \text{ ATP}$$

$$3 \text{ NADH} + \text{H}^+ \times 3 \text{ ATP c/u} = 9 \text{ ATP}$$

$$\text{TOTAL} = 15 \text{ moles de ATP}$$

Pero se consumen 2 moles en su activación y el resultado neto será de 13 moles de ATP



## CETOGENÉSIS

Comprende 3 etapas:

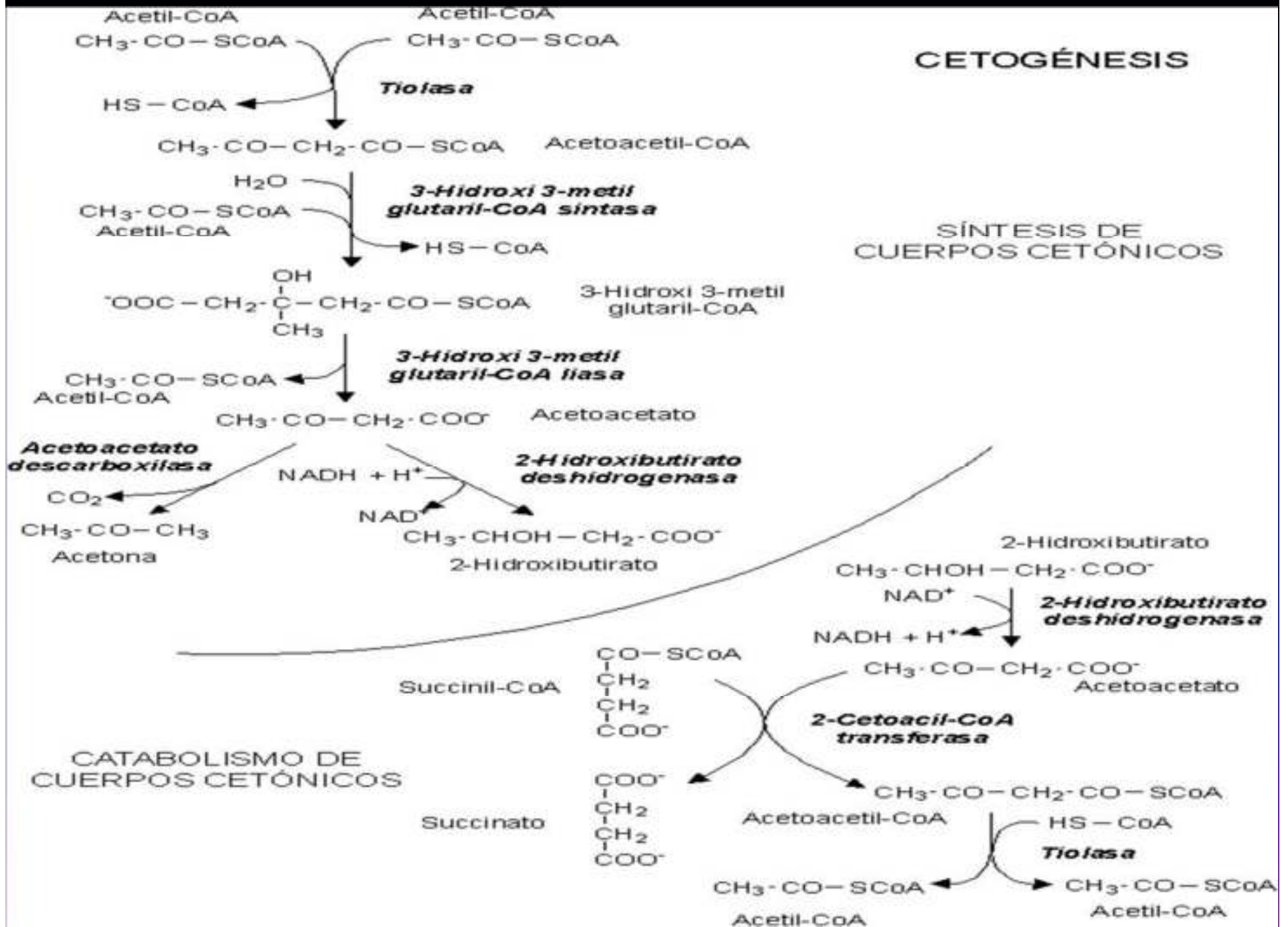
a) Formación de aceto-acetil-CoA

b) Formación de 3-OH-3-metilglutaril-CoA

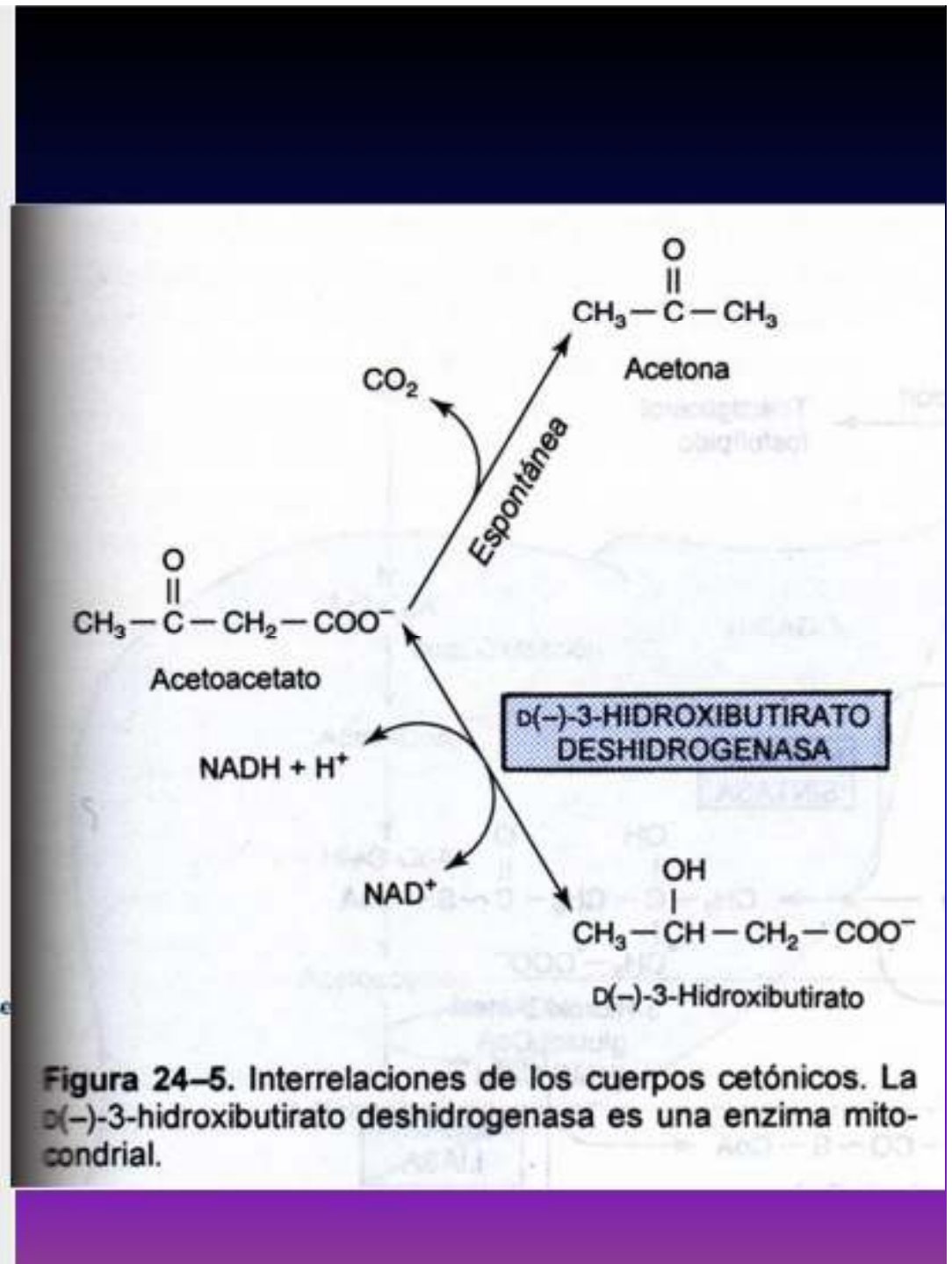
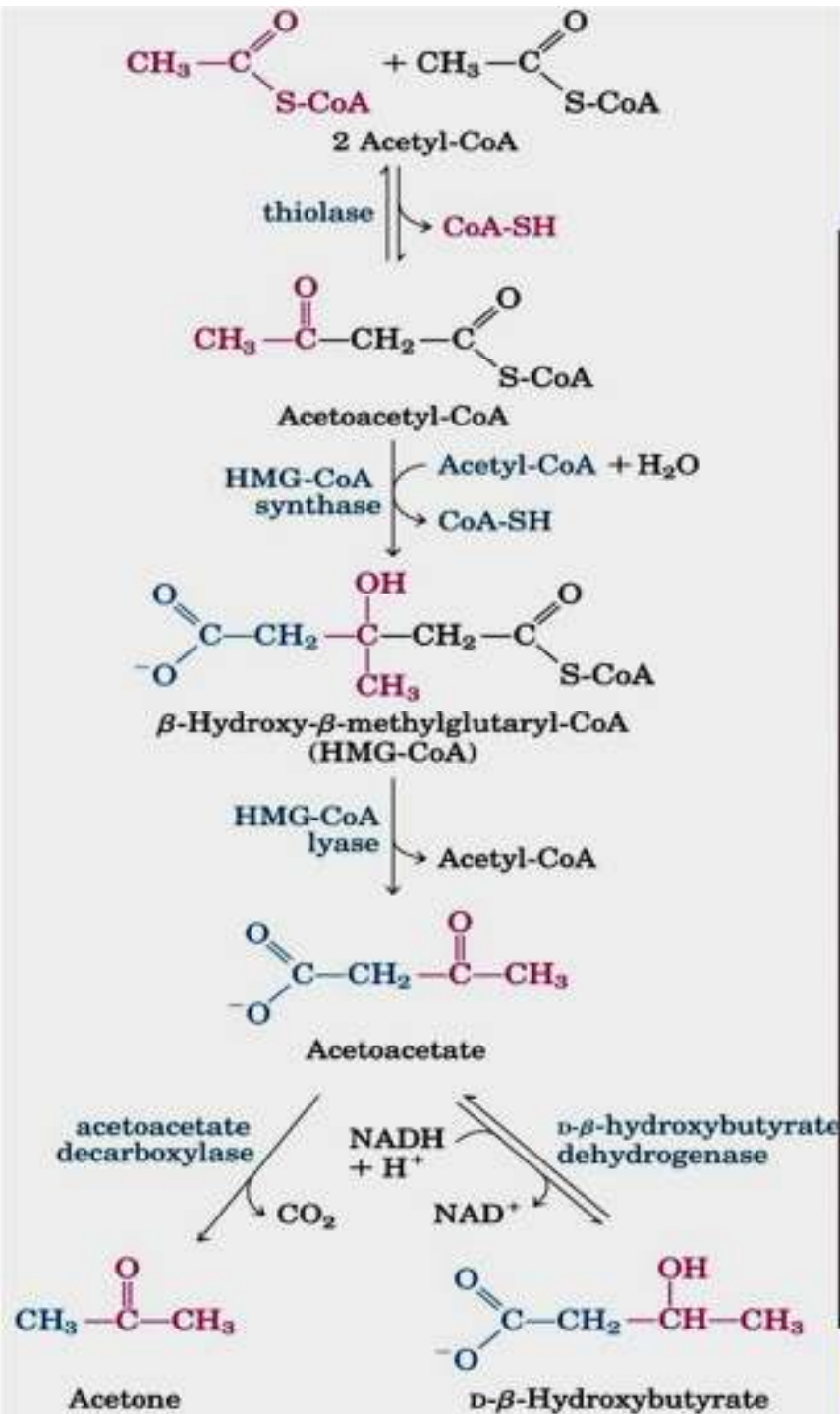
c) Formación de aceto-acetato

# CETOGENESIS

## SÍNTESIS DE CUERPOS CETÓNICOS







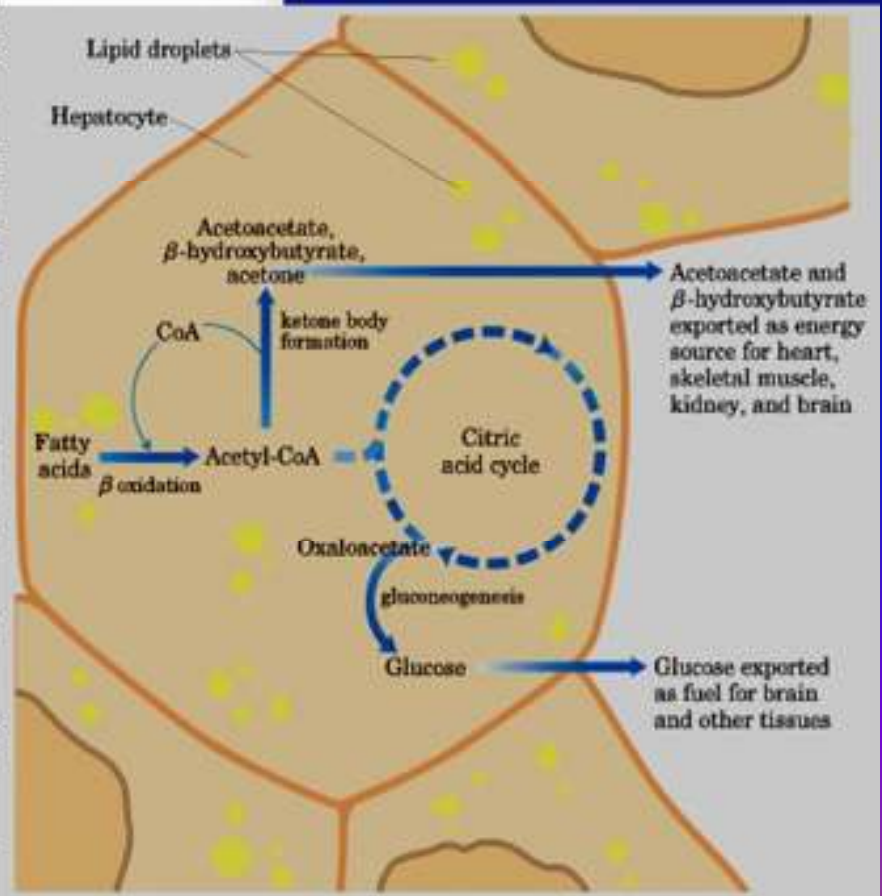
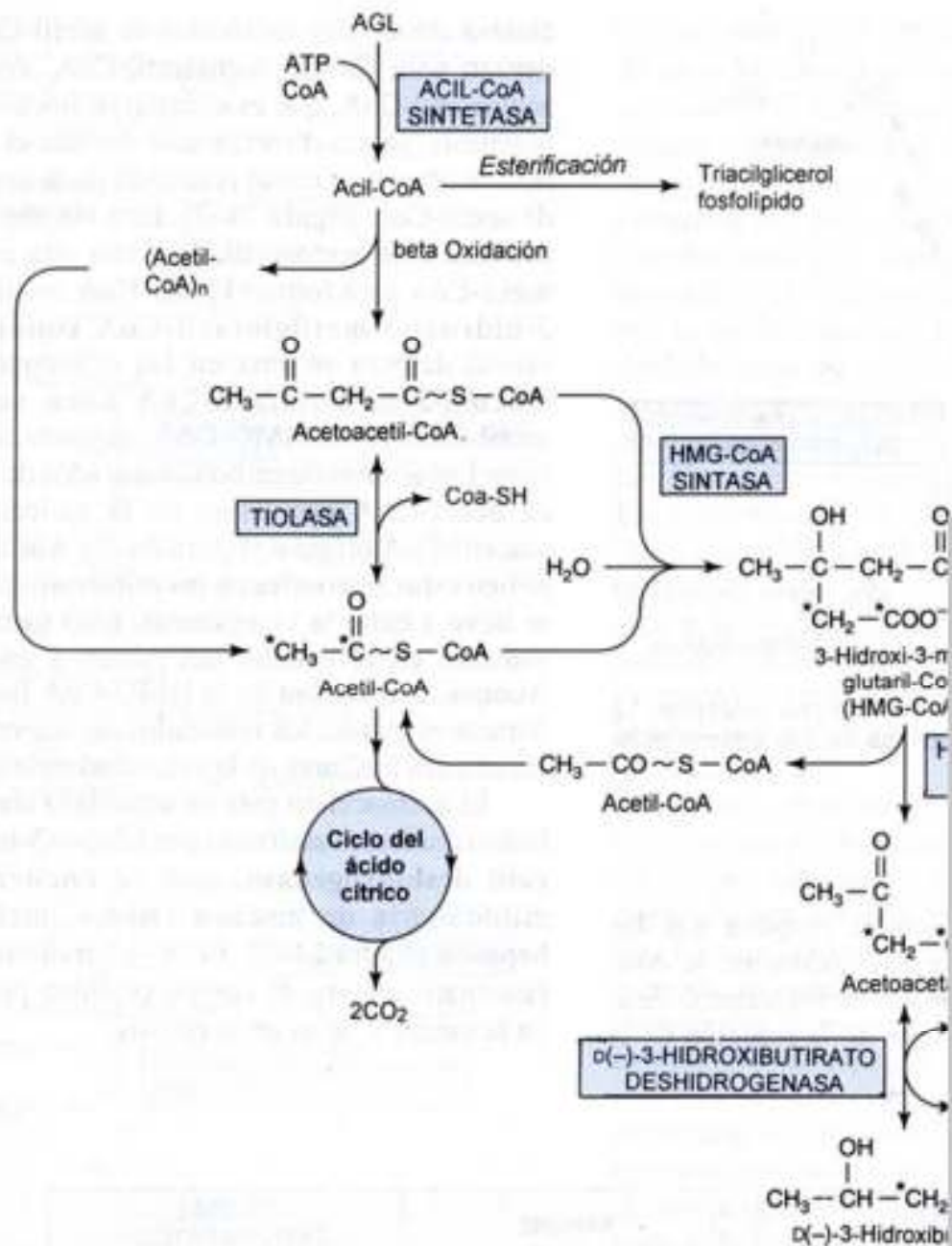


Figura 24-7. Vías de cetogénesis en el hígado. (AGL, ácidos grasos libres; HMG, 3-

# Ketone Body Accumulation in Diabetic Ketosis

	Urinary excretion (mg/24 h)	Blood concentration (mg/100 mL)
Normal	≤125	<3
Extreme ketosis (untreated diabetes)	5,000	90

Mitochondrias de tejidos extrahepáticos

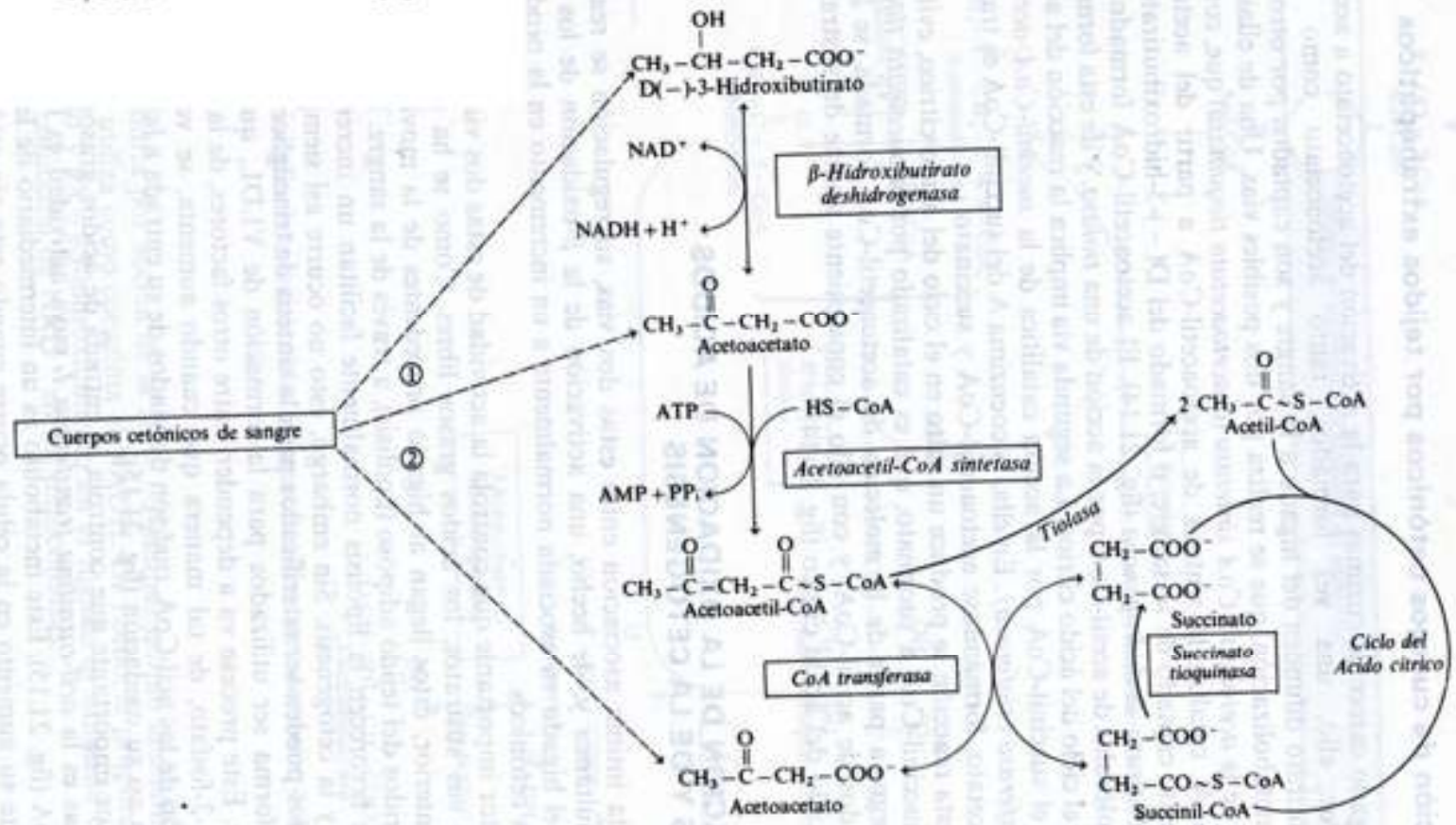


Figura 21.14. Utilización de los cuerpos cetónicos por los tejidos extrahepáticos por acción de la *acetoacetyl-CoA sintetasa* (1) o la *succinil-CoA acetoacetyl-CoA transferasa* (2).

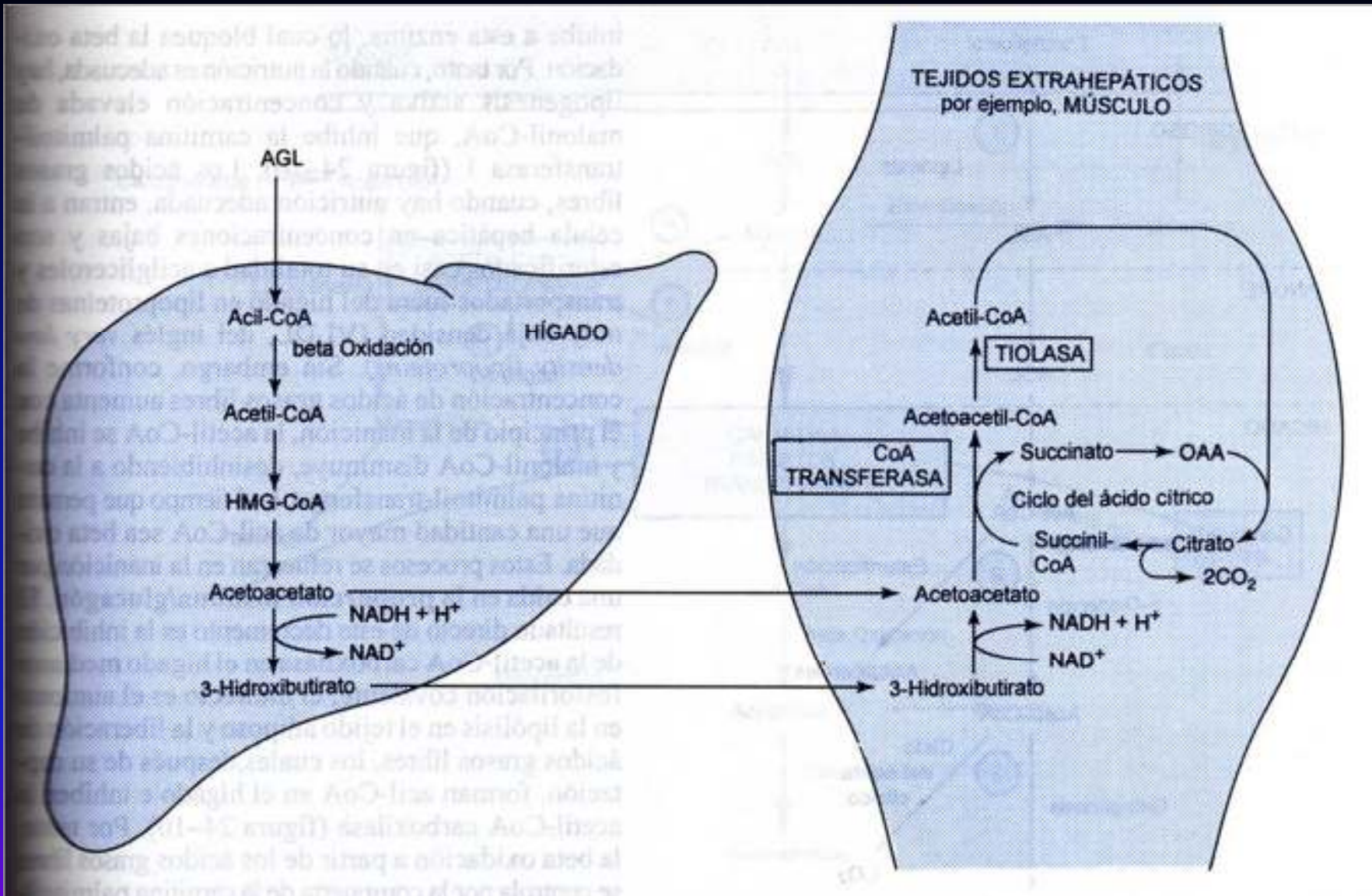


Figura 24-8. Transporte de cuerpos cetónicos desde el hígado y mecanismos de utilización y oxidación en los tejidos extrahepáticos.

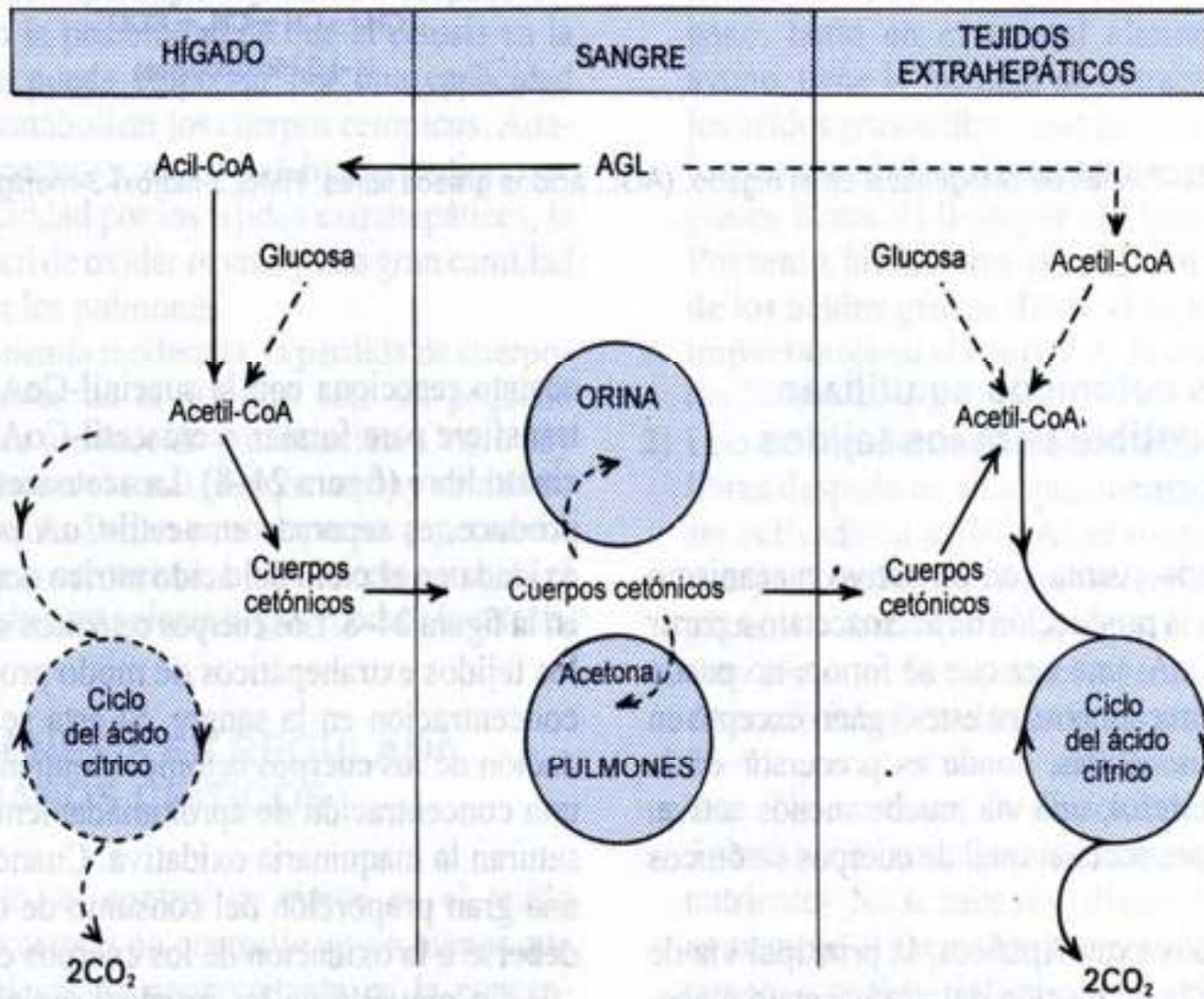


Figura 24-6. Formación, utilización y excreción de los cuerpos cetónicos. (La vía principal está indicada por las flechas continuas.)