

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

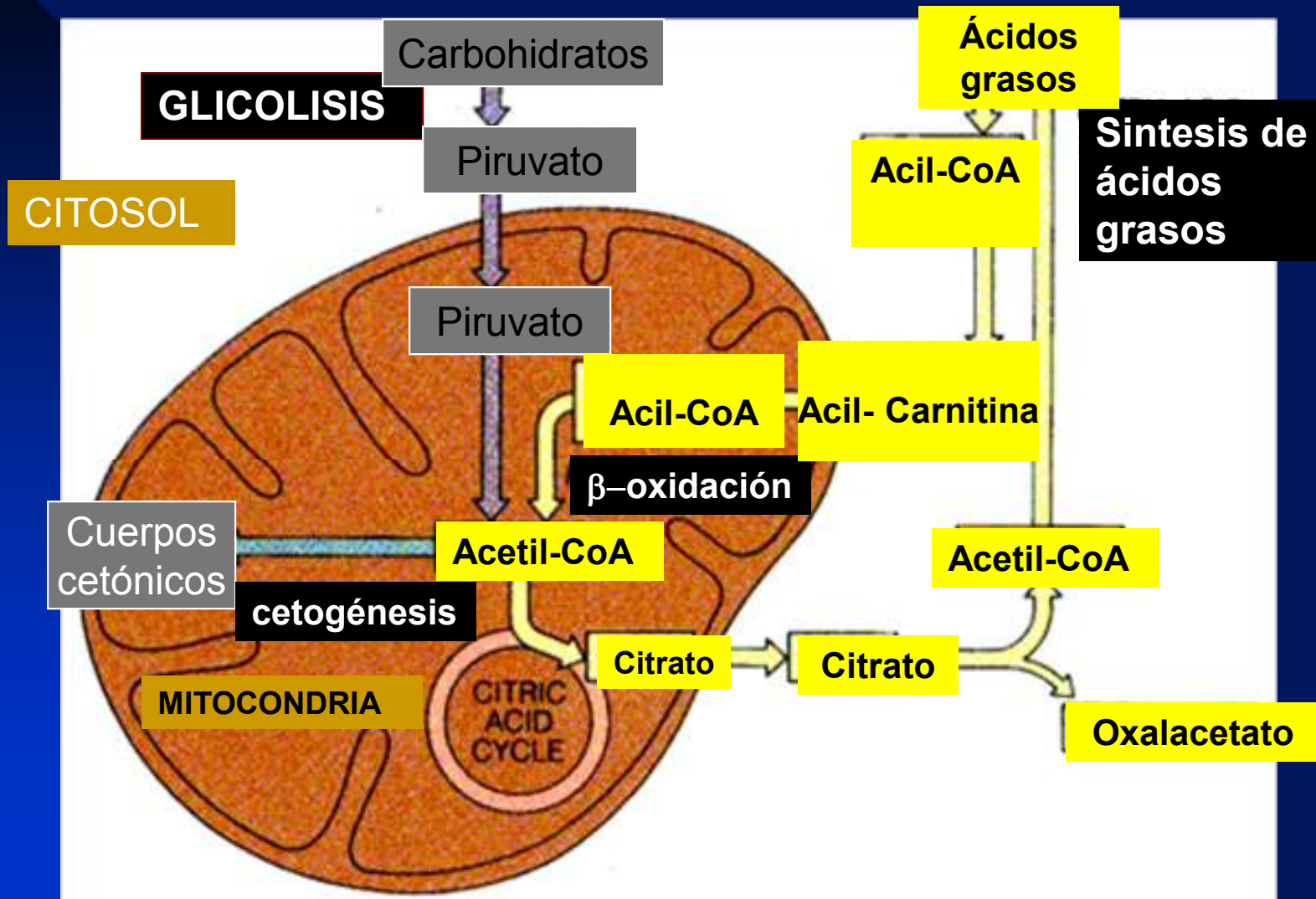
- **Biosíntesis de ácidos grasos saturados.**
- **Complejo multienzimático: Acido graso sintasa.**
- **Regulación hormonal**
- **Requerimientos energéticos.**
- **Metabolismo del colesterol**

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 β -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

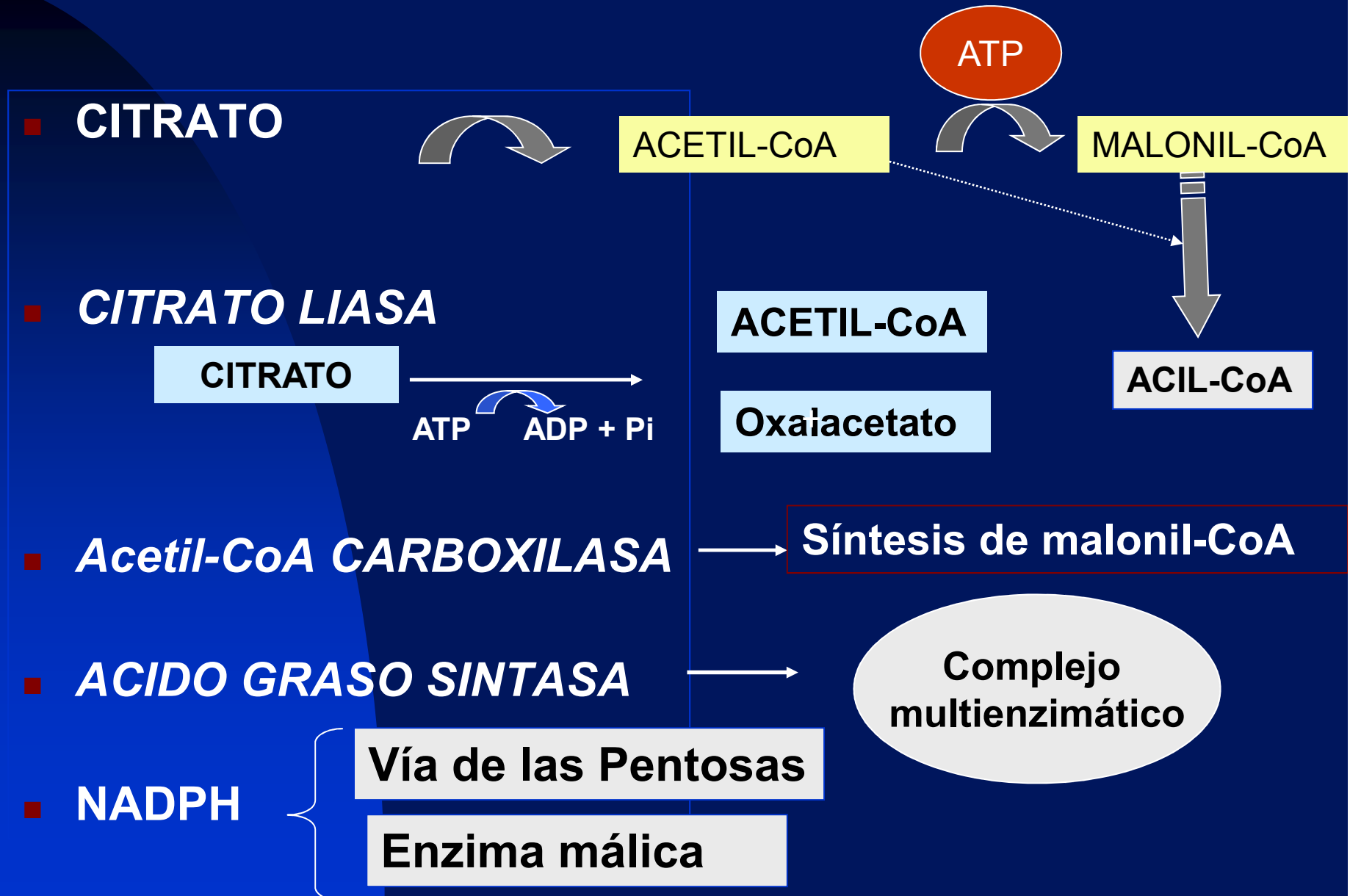
Estos se incorporan al glicerol para ser almacenados como grasa de depósito.

Características generales de la Biosíntesis de ácidos grasos

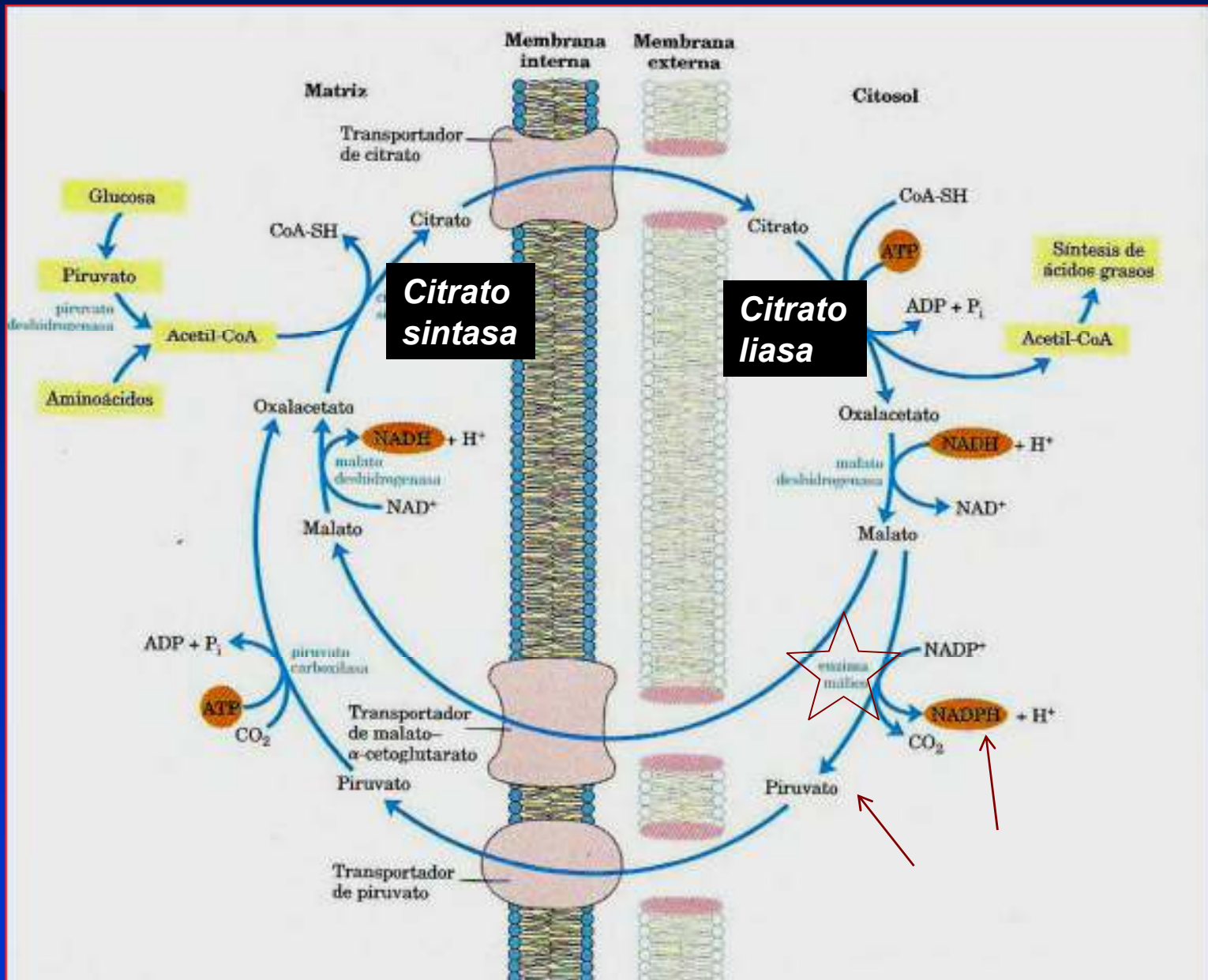
- ❖ Es muy activa en hígado, tejido adiposo, glándula mamaria
- ❖ La biosíntesis de AG (lipogénesis) tiene lugar en el CITOSOL, en plantas en los CLOROPLASTOS
- ❖ Es un proceso endergónico: Utiliza ATP
- ❖ Consume equivalentes de reducción : NADPH
- ❖ Es activa cuando el aporte energético es superior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



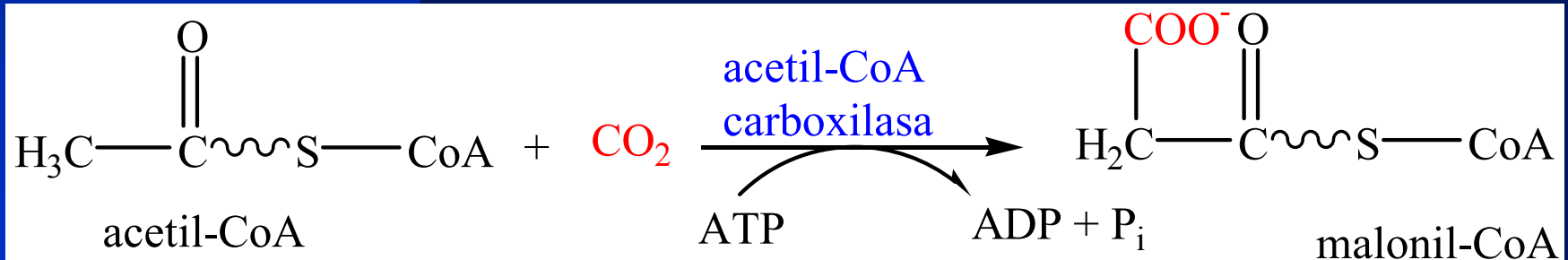
Etapas de la Síntesis de Ac. Grasos

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 HCO_3^- como fuente de CO_2 .
- Cataliza: **acetil-CoA carboxilasa** que usa biotina (Vit B₇) como coenzima.
- Es el principal sitio de regulación de la síntesis de **AG**



Acetil-CoA Carboxilasa

Acetil-CoA Carboxilasa

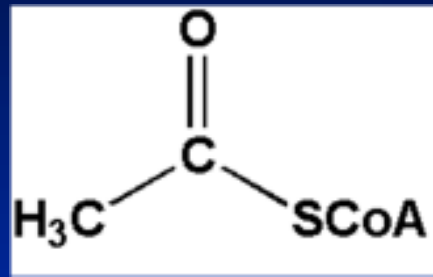
-Proteína transportadora de biotina

-*Biotina carboxilasa*

-*Transcarboxilasa*

Biotina: Grupo prostético de la
acetil-CoA Carboxilasa

REACCION Y REGULACIÓN DE LA ACETIL-CoA CARBOXILASA



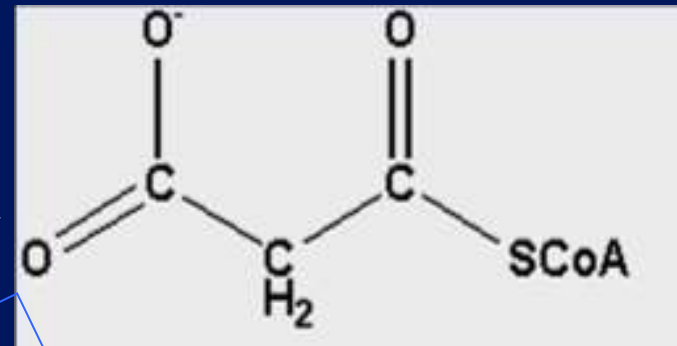
Acetil-CoA



ATP → ADP + Pi

Acetil-CoA carboxilasa

biotina



+ H+

Malonil-CoA

Acetil-CoA carboxilasa

Dímero

Inactiva

Citrato

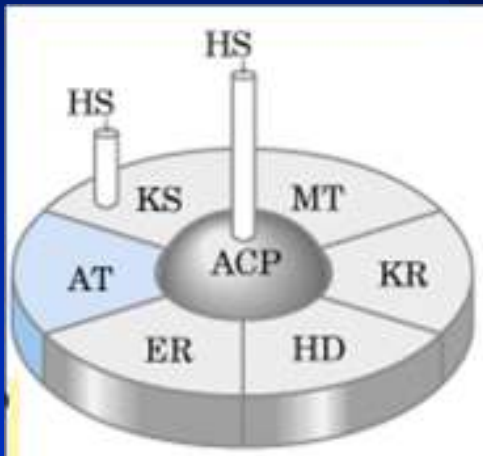
Ac.G. de cadena larga

Forma filamentosa

Activa

2) Reacciones de la acido graso sintetasa

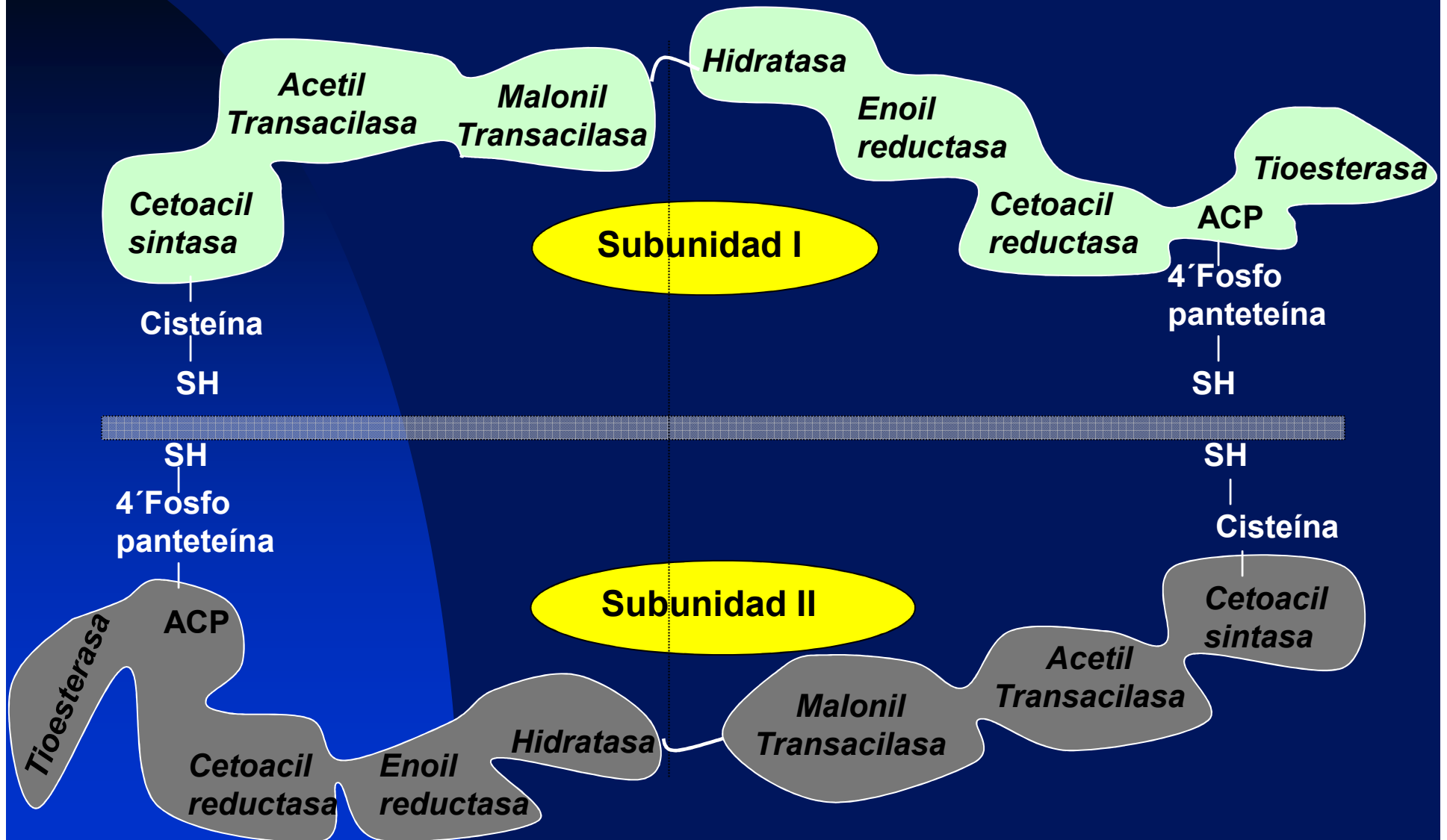
- Cataliza la síntesis de AG de hasta 16 C.
- Formada por 2 subunidades idénticas con orientación opuesta, cada una con 3 dominios:



Una subunidad de Acido Graso Sintetasa.

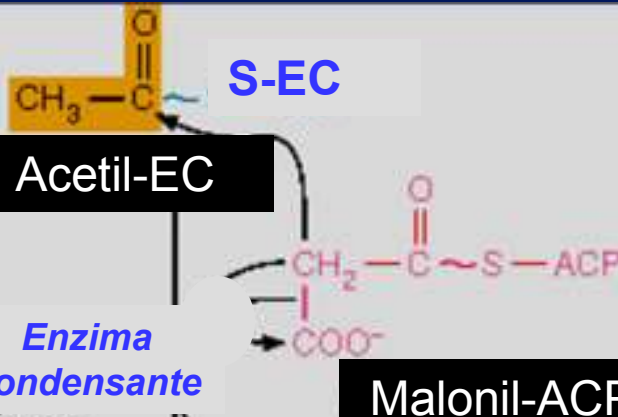
- ★ **Dominio 1:** ingreso de sustratos y unidad de condensación. Contiene 3 enzimas:
 - **Acetil transferasa (AT)**
 - **Malonil transferasa (MT)**
 - **Enzima condensante (KS) o Cetoacil sintasa con resto de Cisteína.**
- **Dominio 2:** unidad de reducción. Contiene 3 enzimas:
 - **Cetoacil reductasa (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

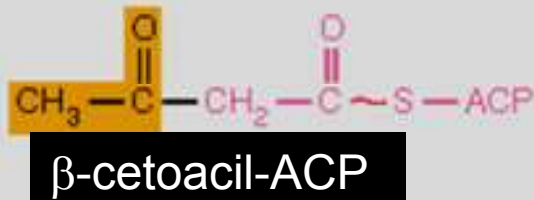


REACCIONES DE LA BIOSINTESIS

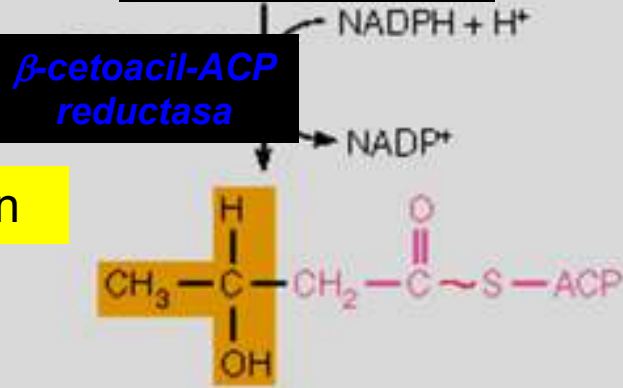
1º CICLO



Condensación



Reducción



Deshidratación

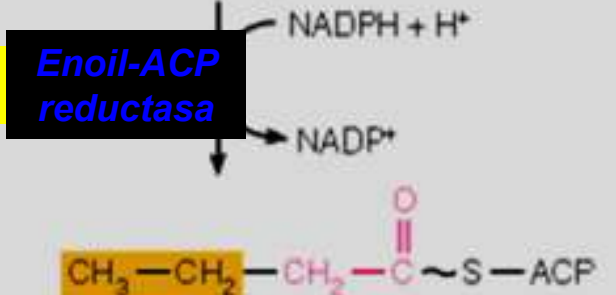
3-OH-acil-ACP deshidratasa

H_2O

Δ^2 butenoil-ACP

$\text{CH}_3-\text{C}(\text{H})=\text{C}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{S}-\text{ACP}$

Reducción



2º CICLO

Hexanoil-ACP

3º-7º CICLO

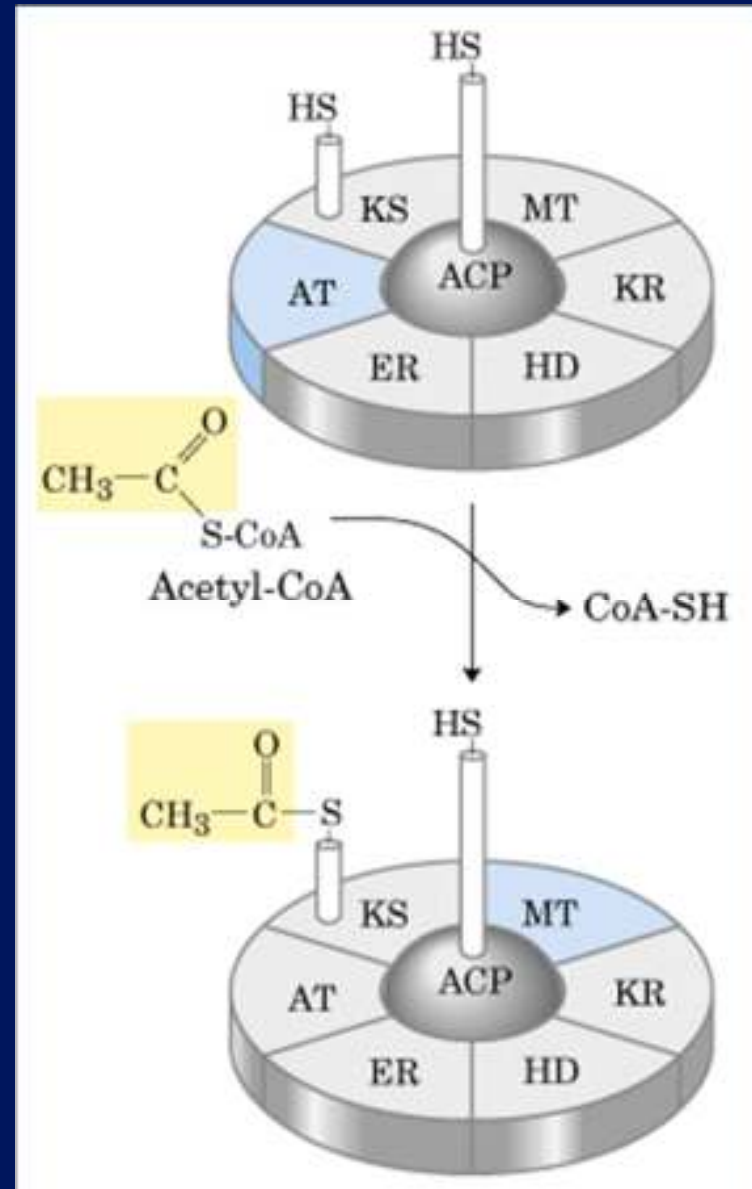
Palmitoil (C16)-ACP

Hidrólisis



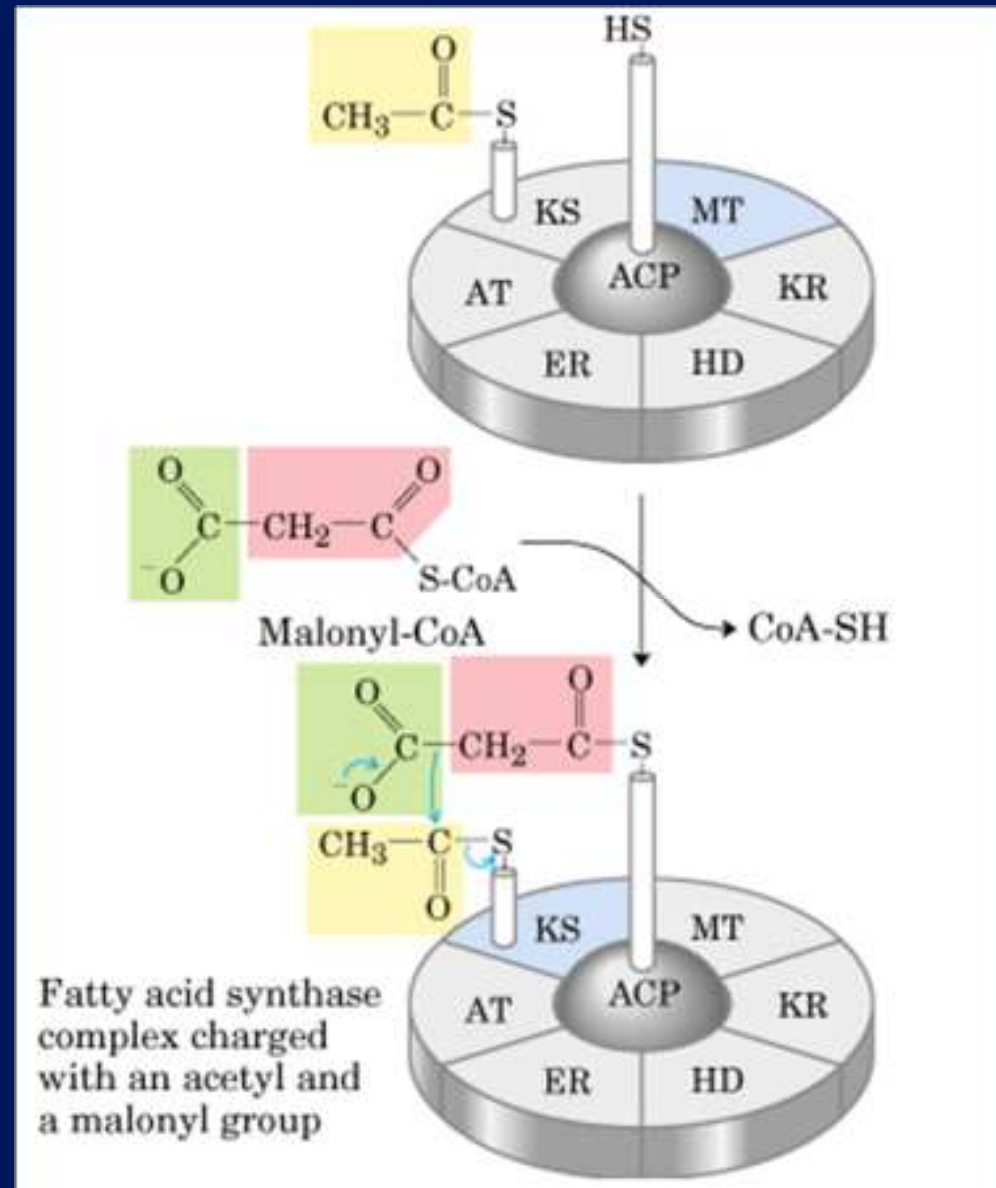
1) Transferencia de acetato.

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



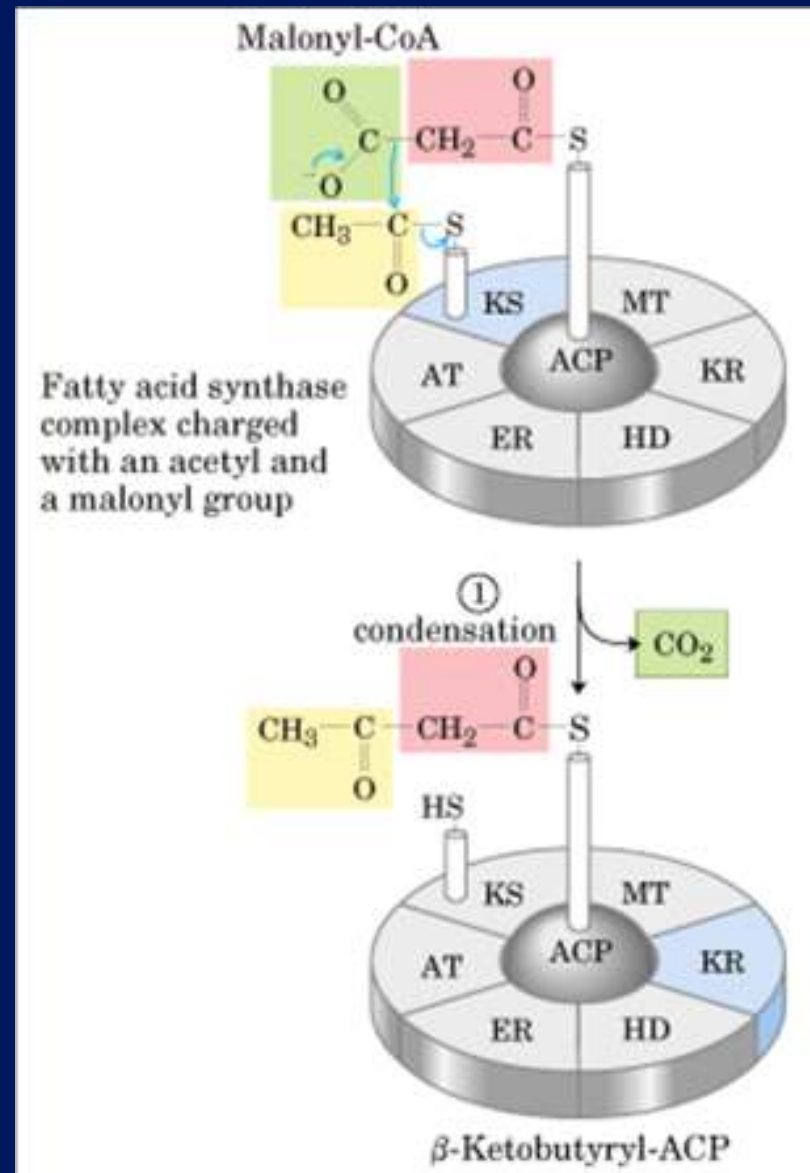
2) Transferencia de malonilo.

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)**.



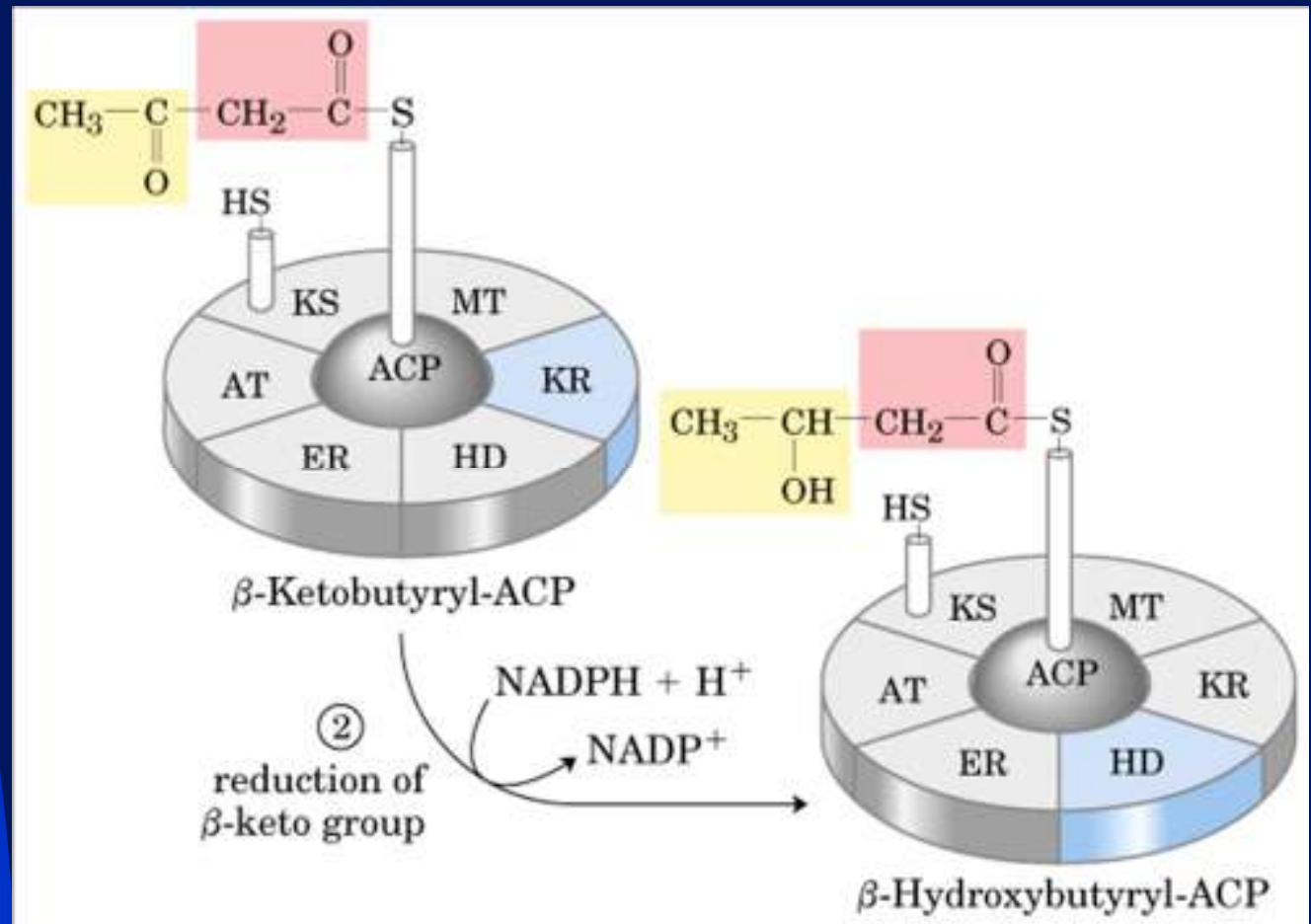
3) Condensación de acetilo con malonilo

- El carboxilo libre del malonilo se separa como 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)

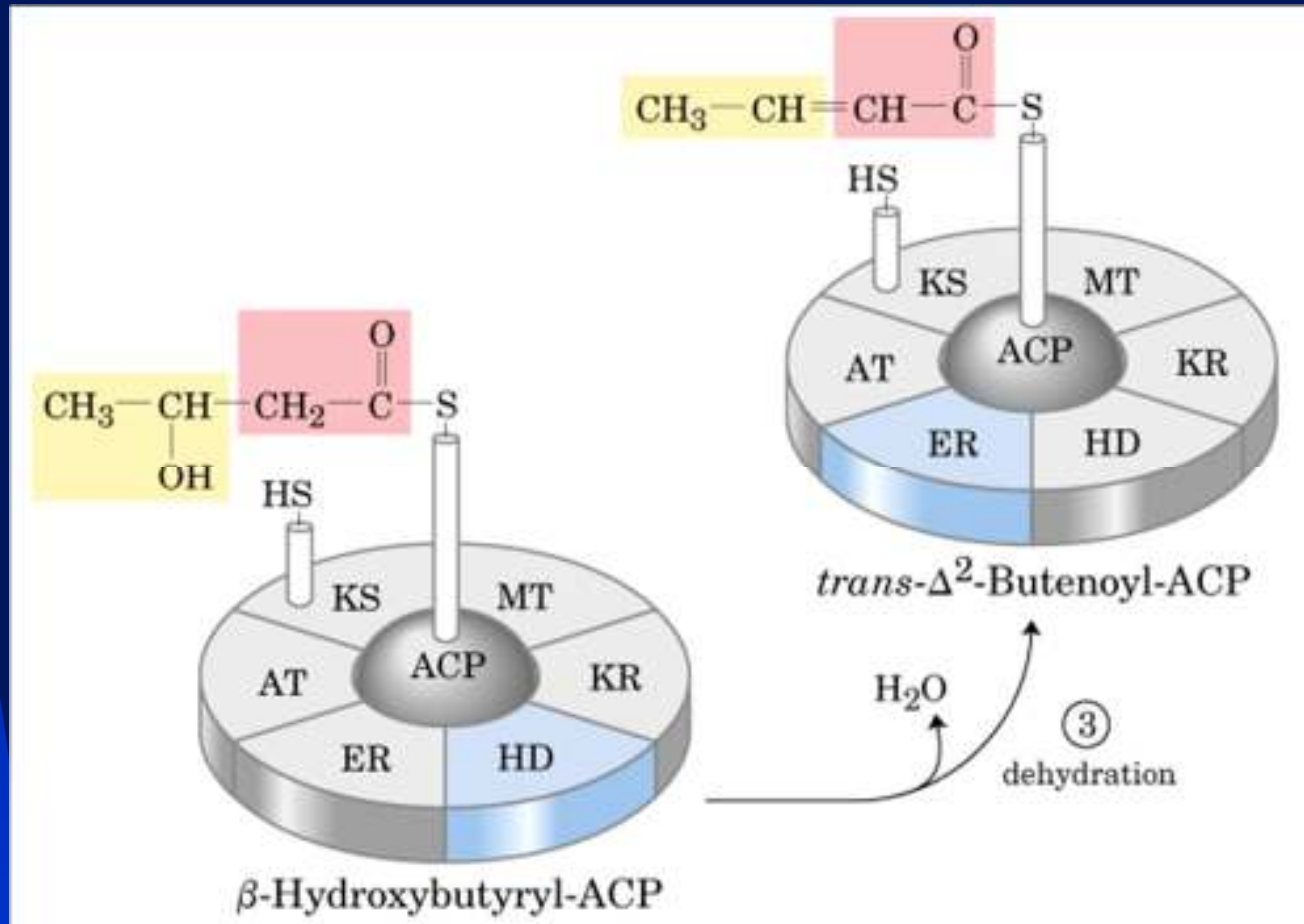
El ceto-acil ACP formado se reduce a hidroxi-acil ACP por acción de la **ceto-acil reductasa (KR)**.



5) Deshidratación

Se pierde una molécula de agua, reacción catalizada por la

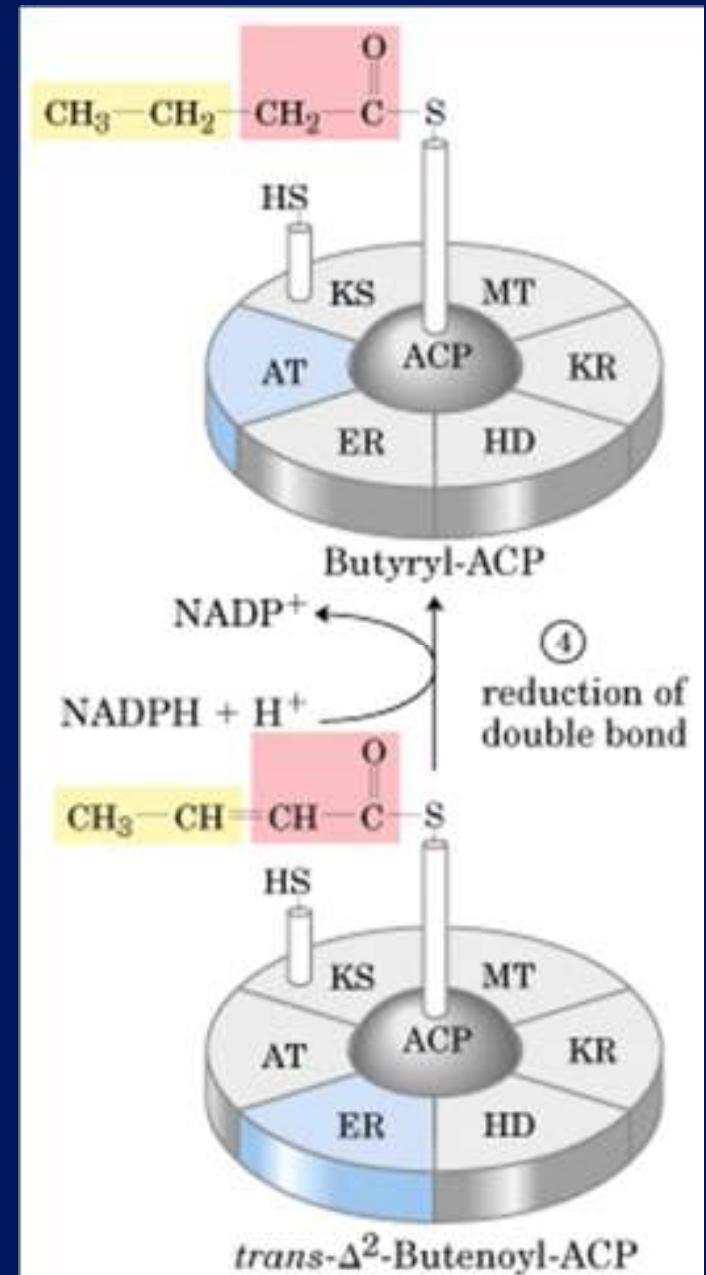
hidroxi acil deshidratasa (HD).



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

El compuesto insaturado es hidrogenado por acción de la

enoil reductasa (ER).



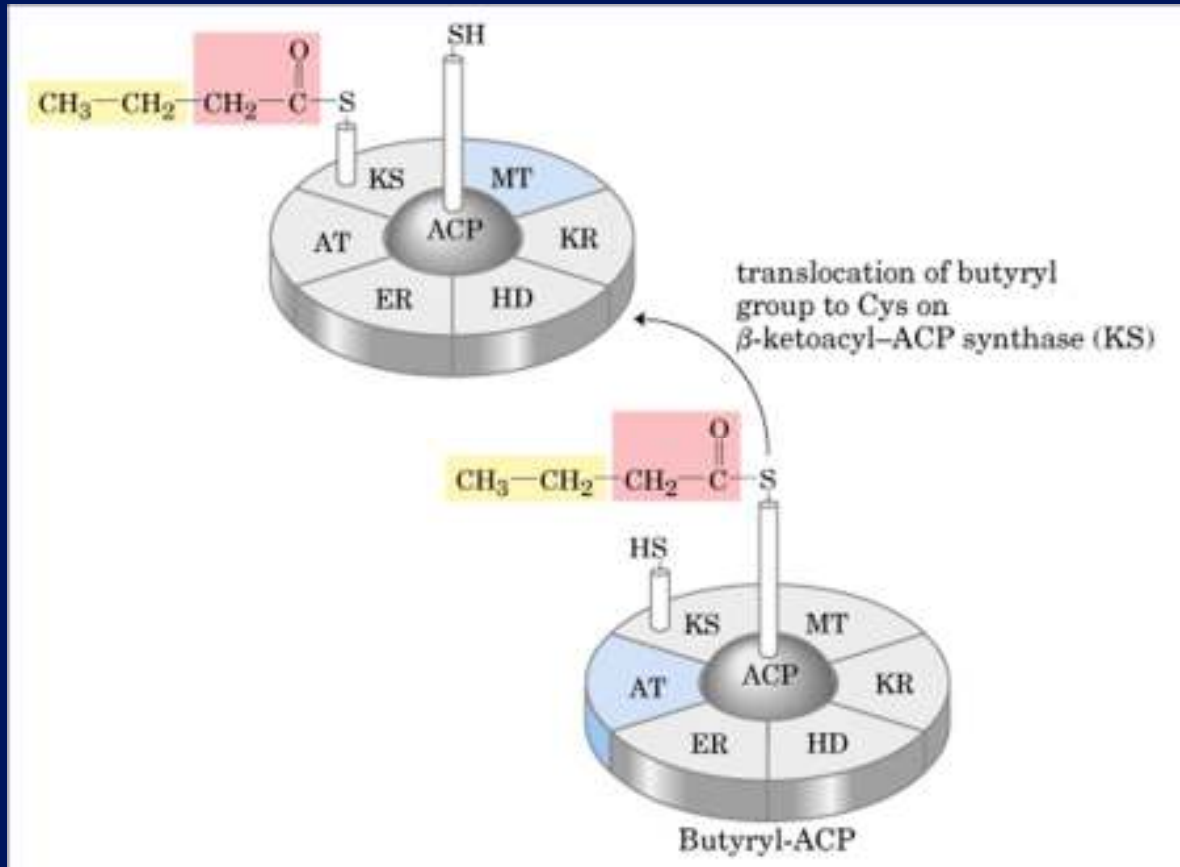
Translocación

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

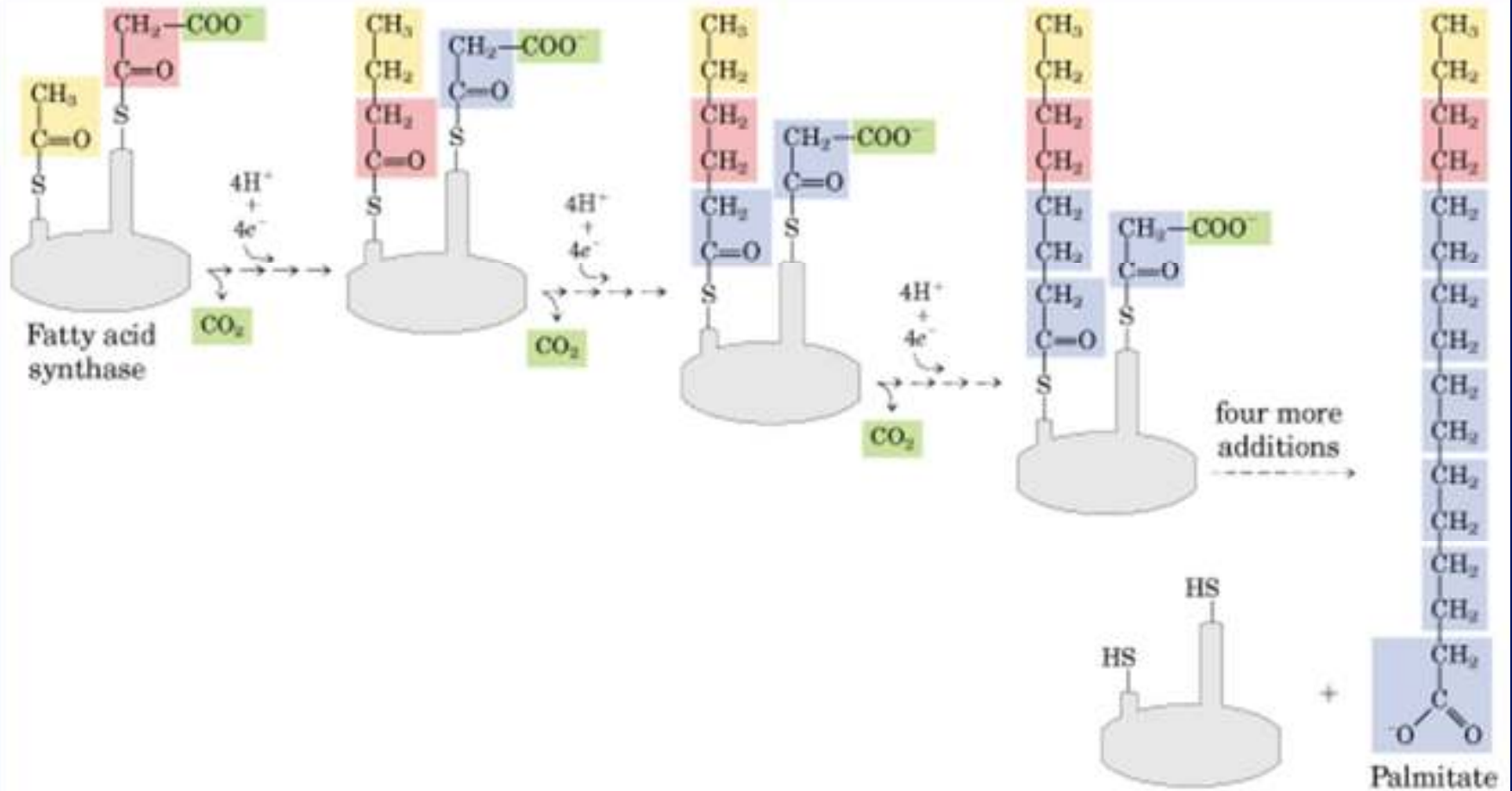
El grupo fosfopanteteína queda libre para la unión a malonilo comenzando un nuevo ciclo.

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 málica 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⁺



Palmitato + 8 CoA-SH + 7 ADP + 7 Pi + 14 NADP⁺ + 6 H₂O

REGULACION DE LA BIOSINTESIS DE ACIDOS GRASOS

*Acetil-CoA
carboxilasa*

•Alostérica



Citrato



Palmitil-CoA

•Covalente



Insulina



Glucagón,
Adrenalina

•Transcripción génica:



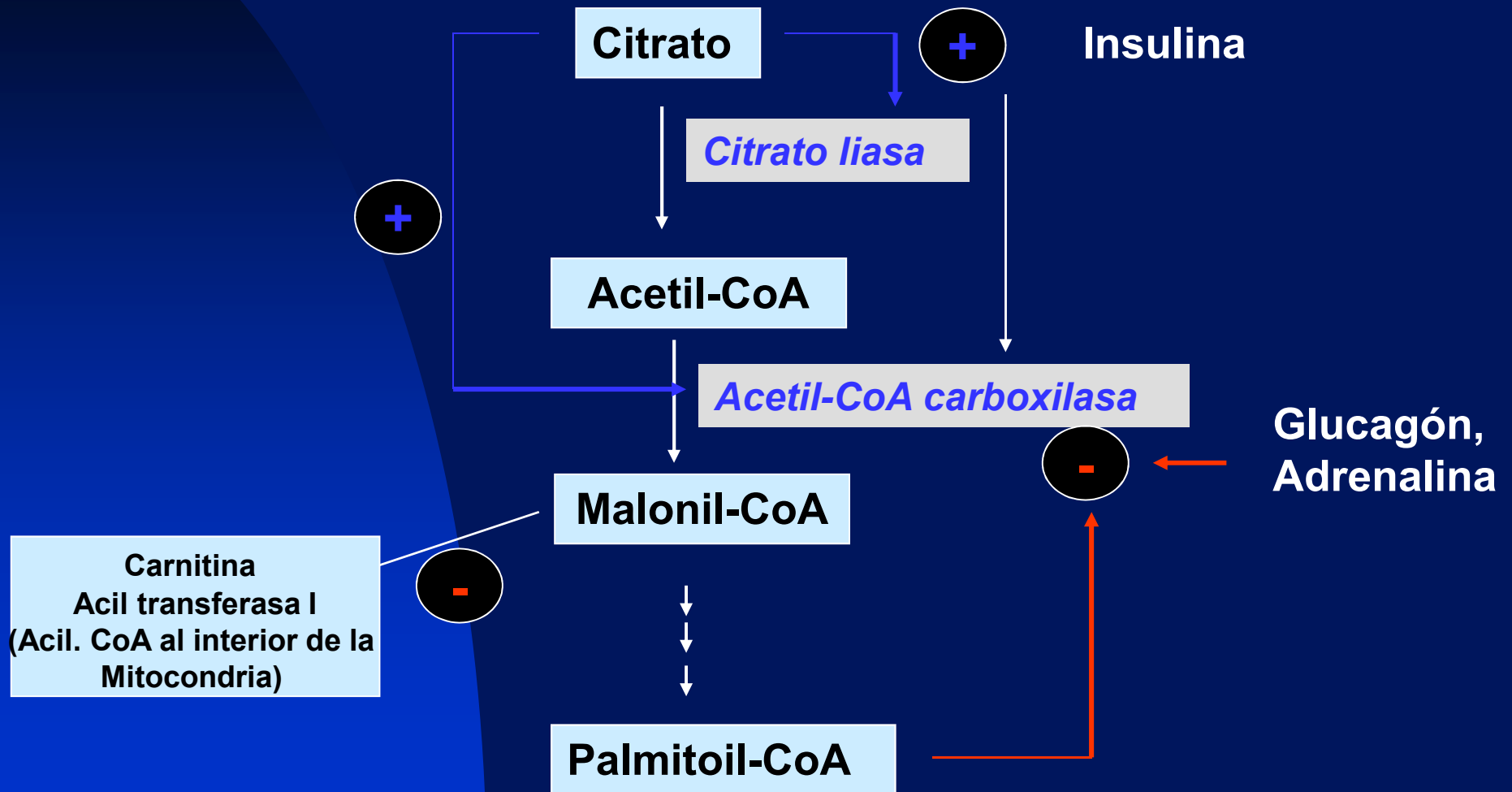
A.G.
poliinsaturados

- 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.

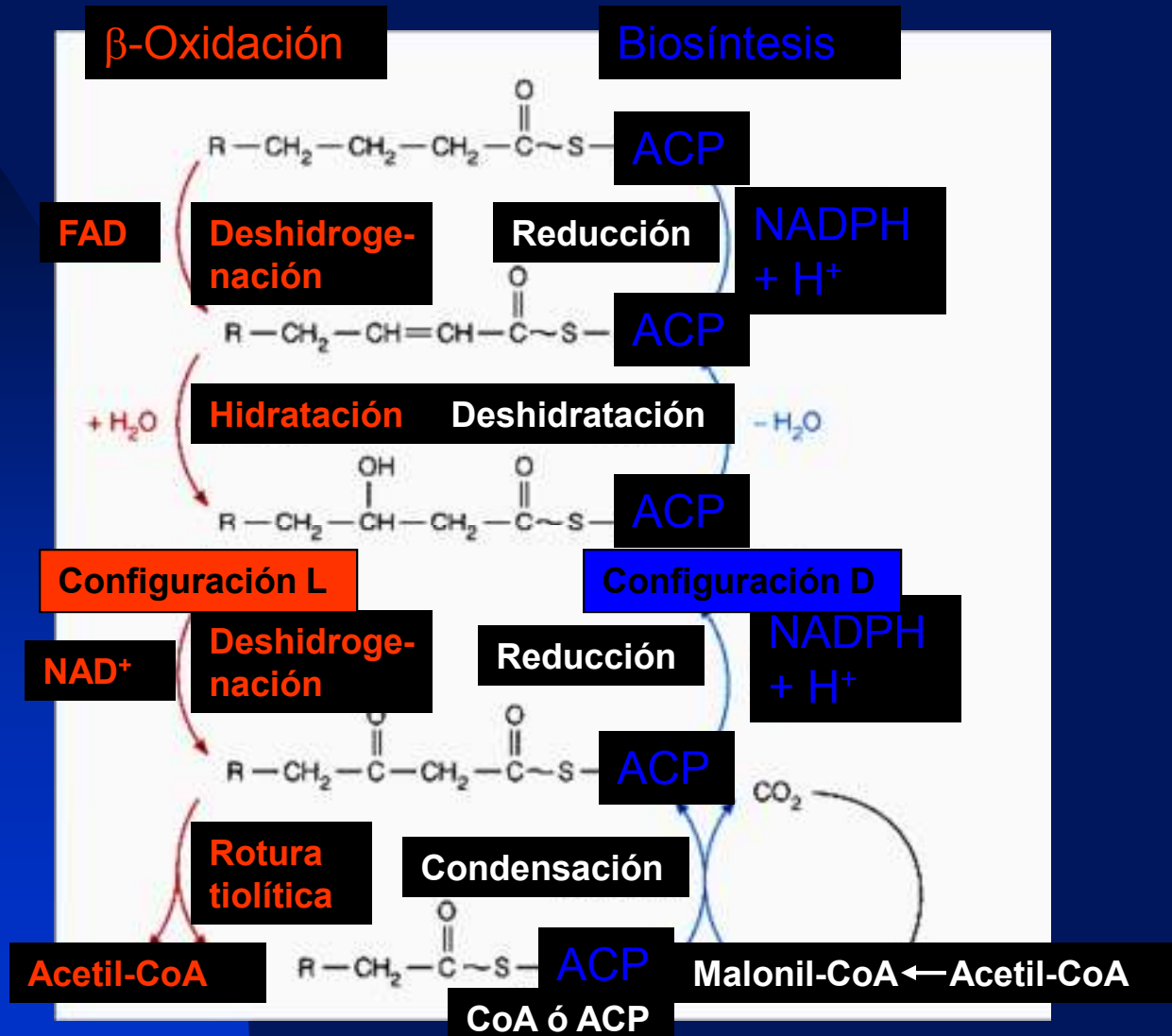
Así por ejemplo:

- 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.

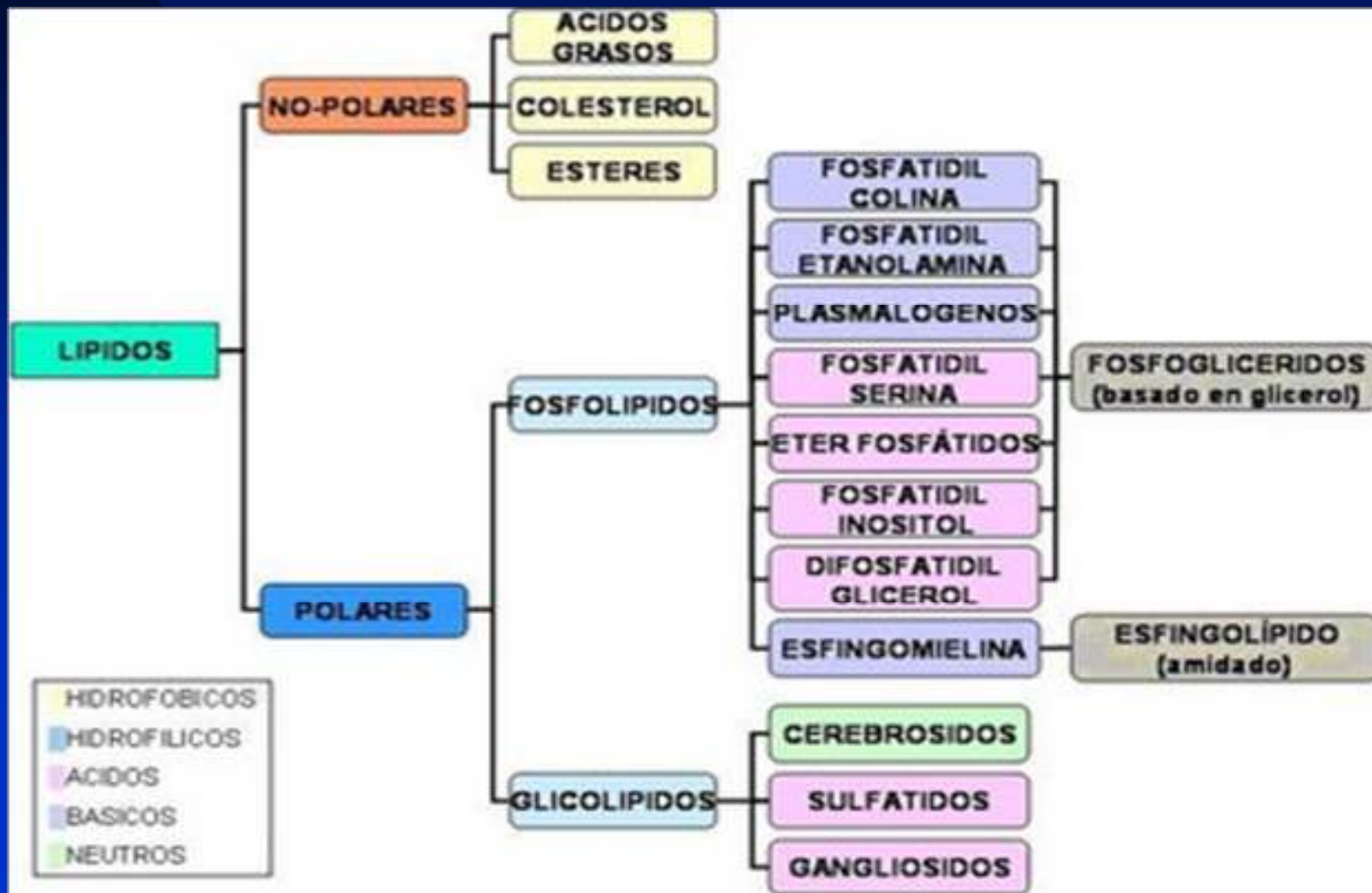
ESQUEMA DE LA REGULACION DE LA BIOSINTESIS



RELACION DEGRADACION- BIOSINTESIS



Clasificación de lípidos



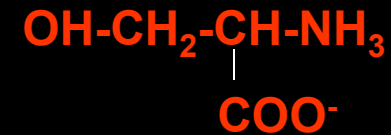
Fosfolípidos

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

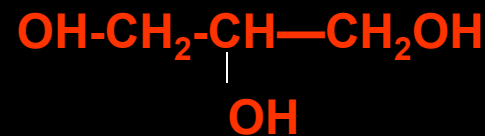
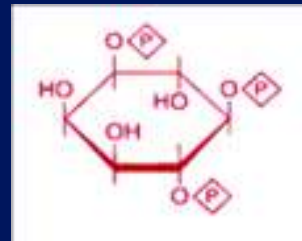
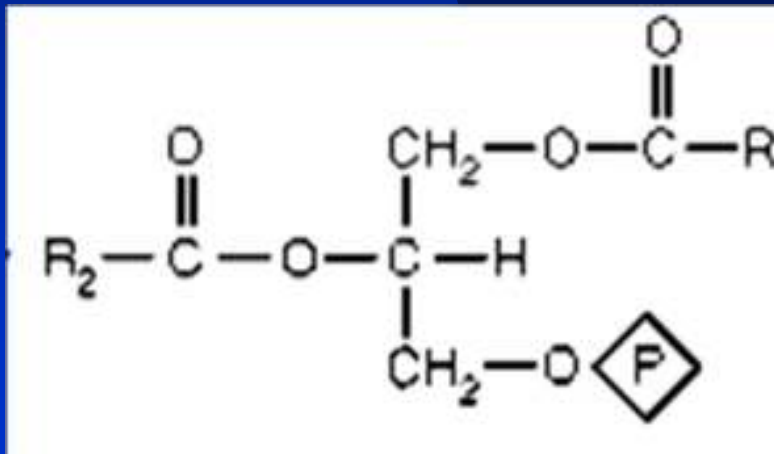
- Regulando la permeabilidad celular
- Interviniendo en la solubilización de compuestos poco polares
- En el proceso de coagulación sanguínea
- Formando parte de la vaina de mielina de neuronas y de partículas transportadoras de electrones.
- Son lípidos compuestos por ésteres de ácidos grasos, fosfato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

Glicerofosfolipidos

- Fosfatidiletanolamina
- Fosfatidilcolina
- Fosfatidilserina



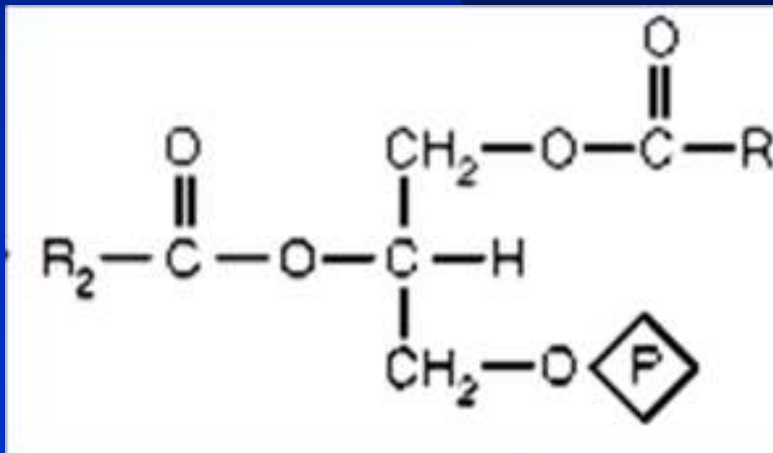
Bases
Nitrogenadas



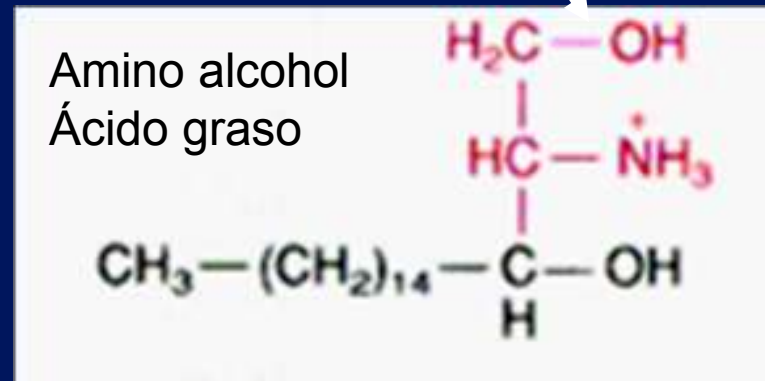
fosfatidilglicerol

Estructura de los Fosfolipidos

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



Acido fosfatídico



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

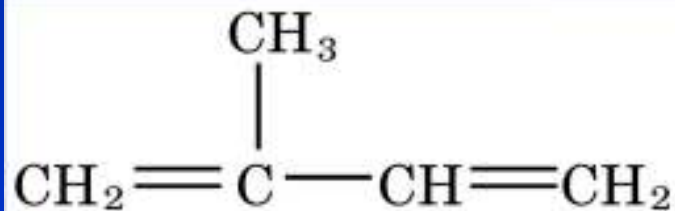
Colesterol
Hormonas

Ácidos Biliares

Ac.cólico, desoxicólico
Quenodesoxicólico

Vitaminas liposolubles

A, D, E y K



ISOPRENO

Dolicol

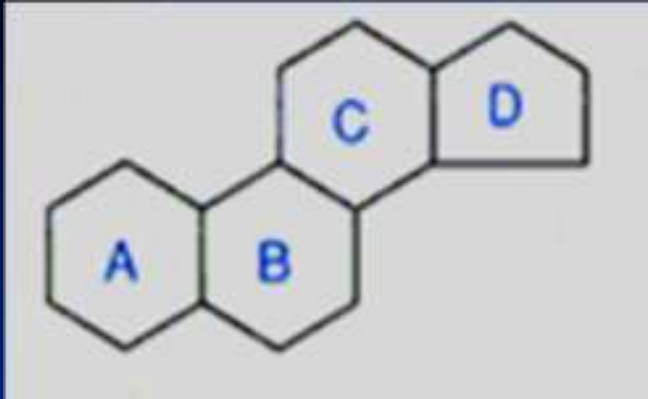
Coenzima Q

Fitol

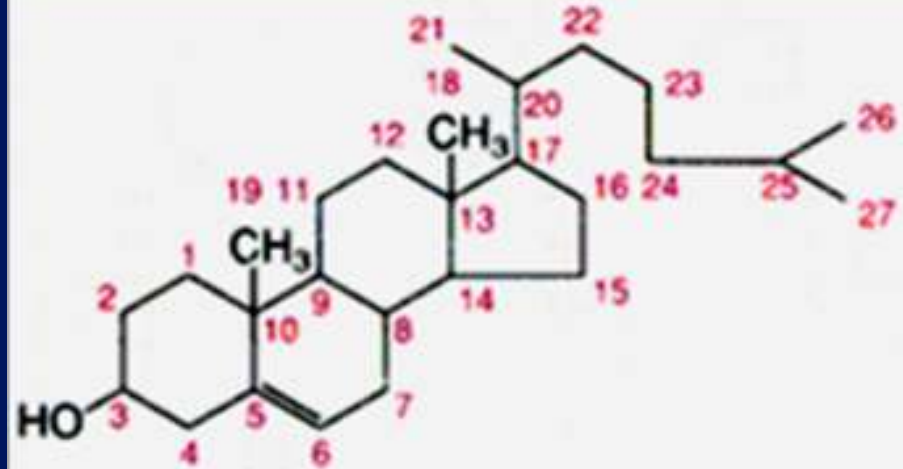
Giberelinas

Metabolismo del Colesterol

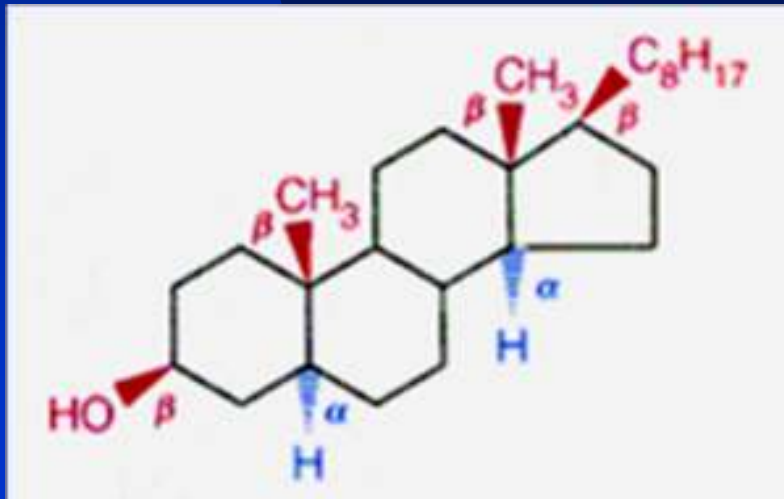
Estructura Química del Colesterol



Ciclopentanoperhidrofenantreno



Colesterol



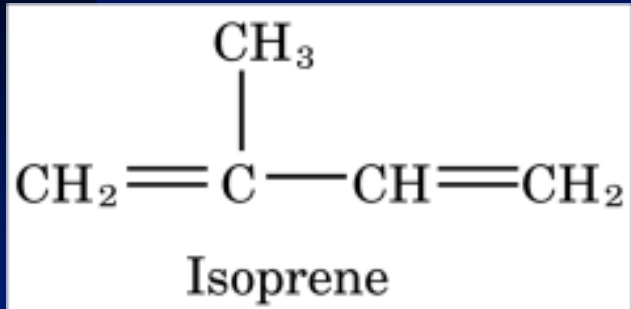
ESQUEMA GENERAL DE LA SÍNTESIS DE COLESTEROL

- 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

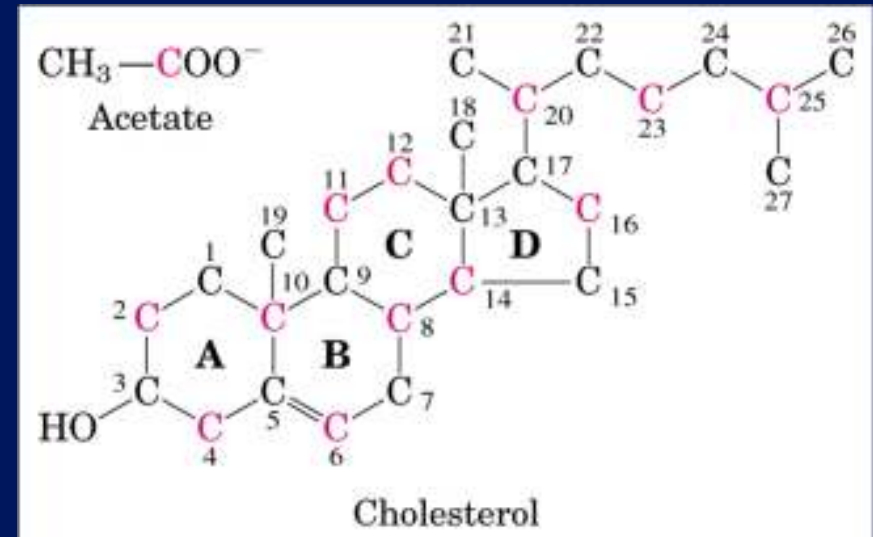


La estructura de 27 C se obtiene a partir de moléculas de acetyl-CoA.

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

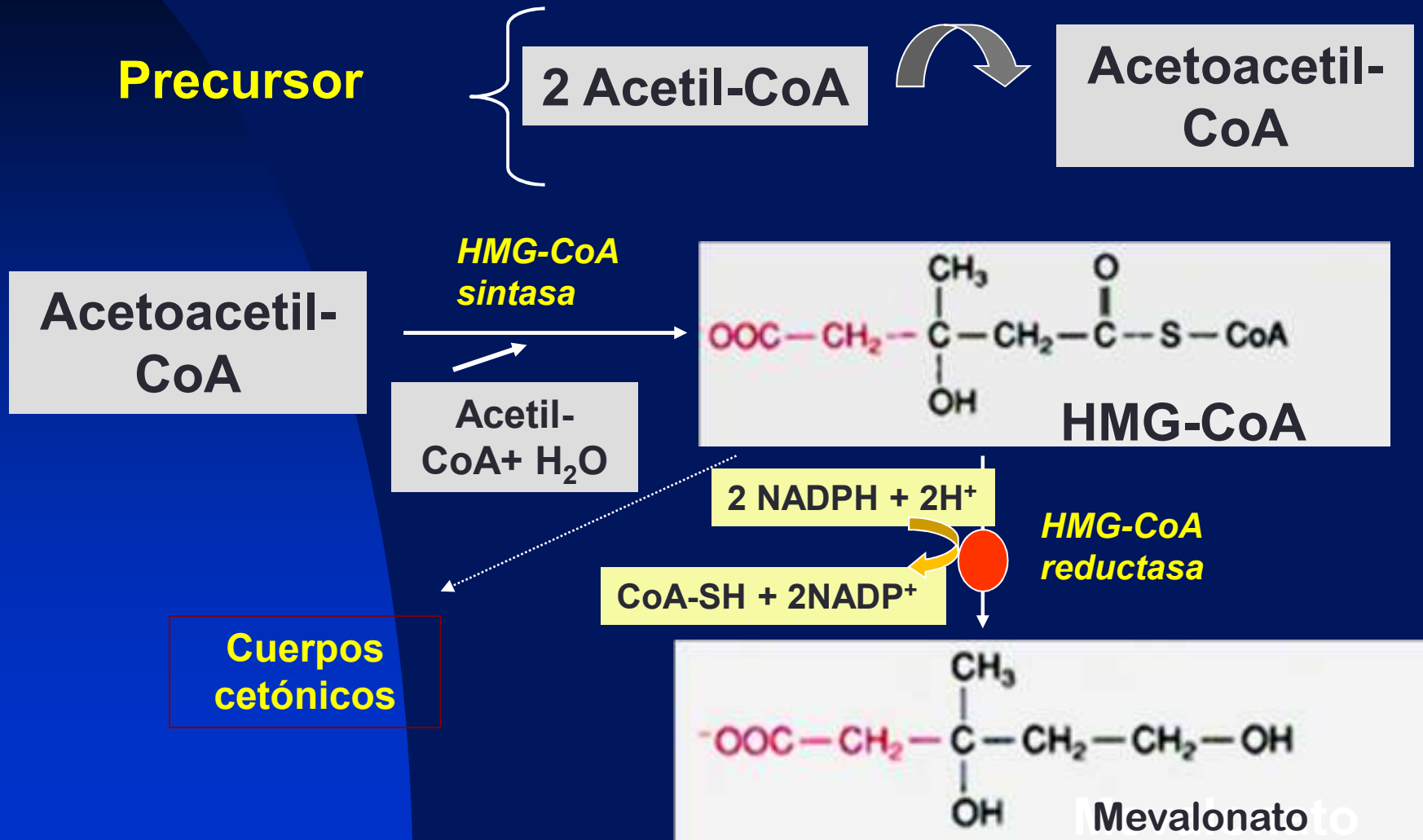
Los C negros derivan del grupo metilo del acetato.

Los C rojos derivan del carboxilo del acetato.

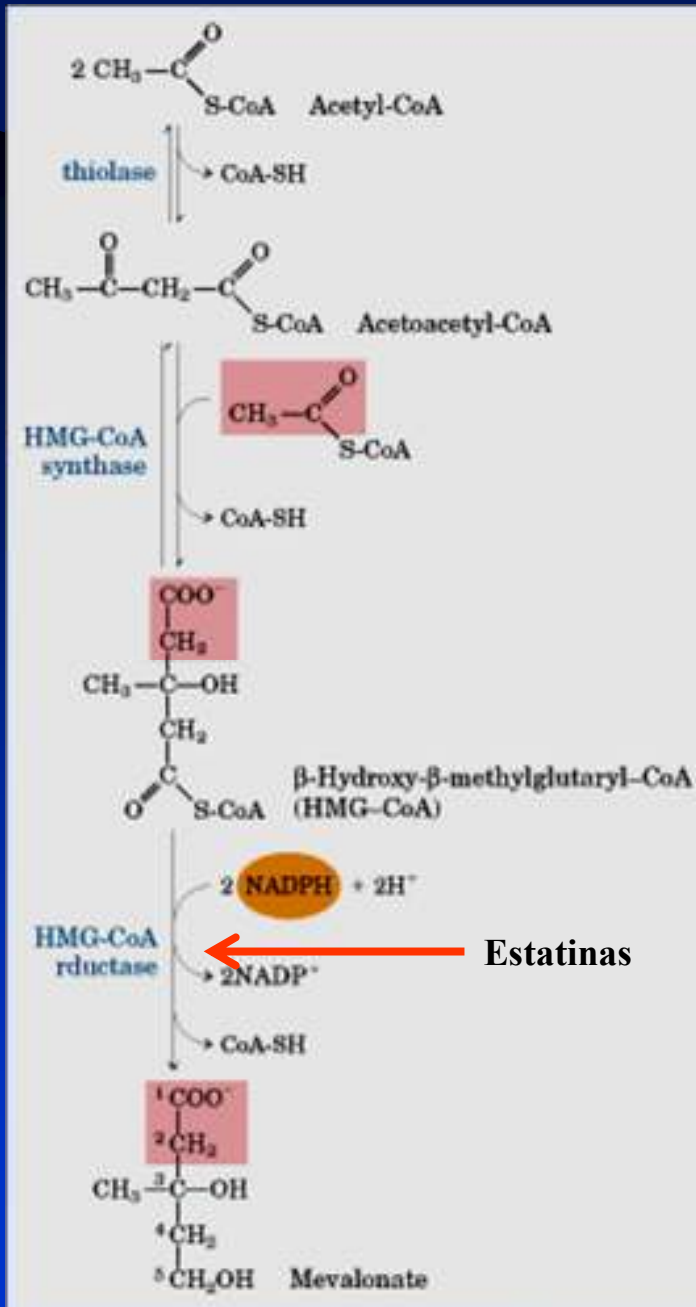


Biosíntesis de Colesterol

1) CONVERSIÓN DE ACETATOS EN MEVALONATO.



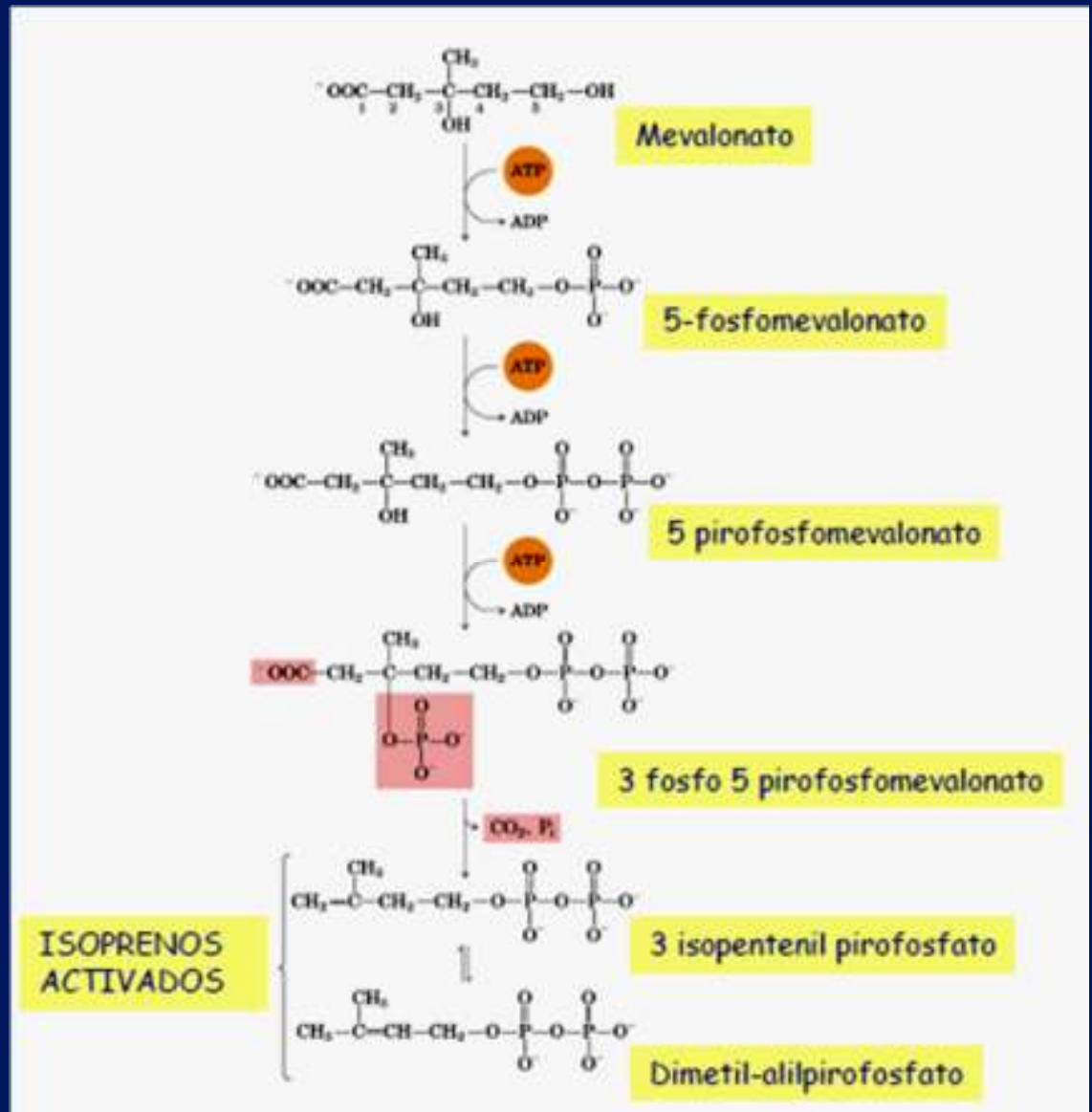
ETAPAS INICIALES



- 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.

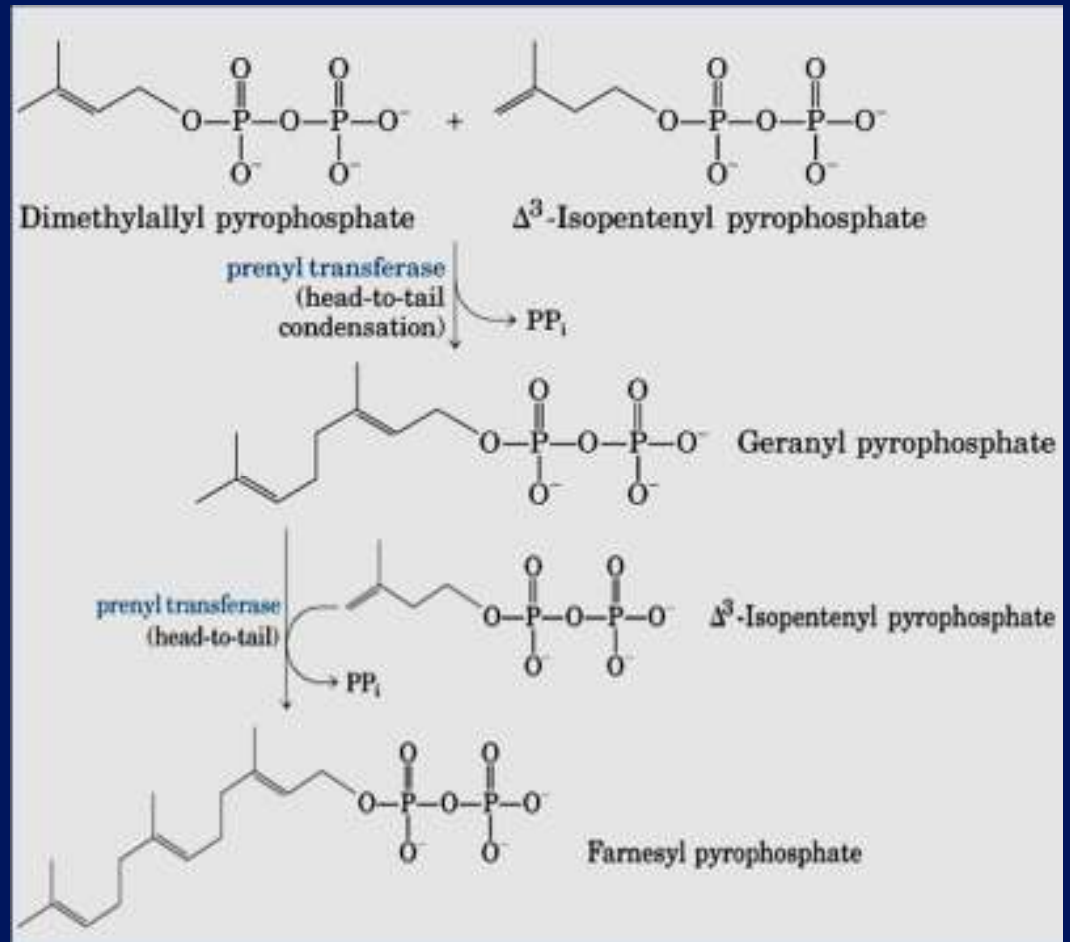
FORMACIÓN DE ISOPRENOIDES ACTIVADOS

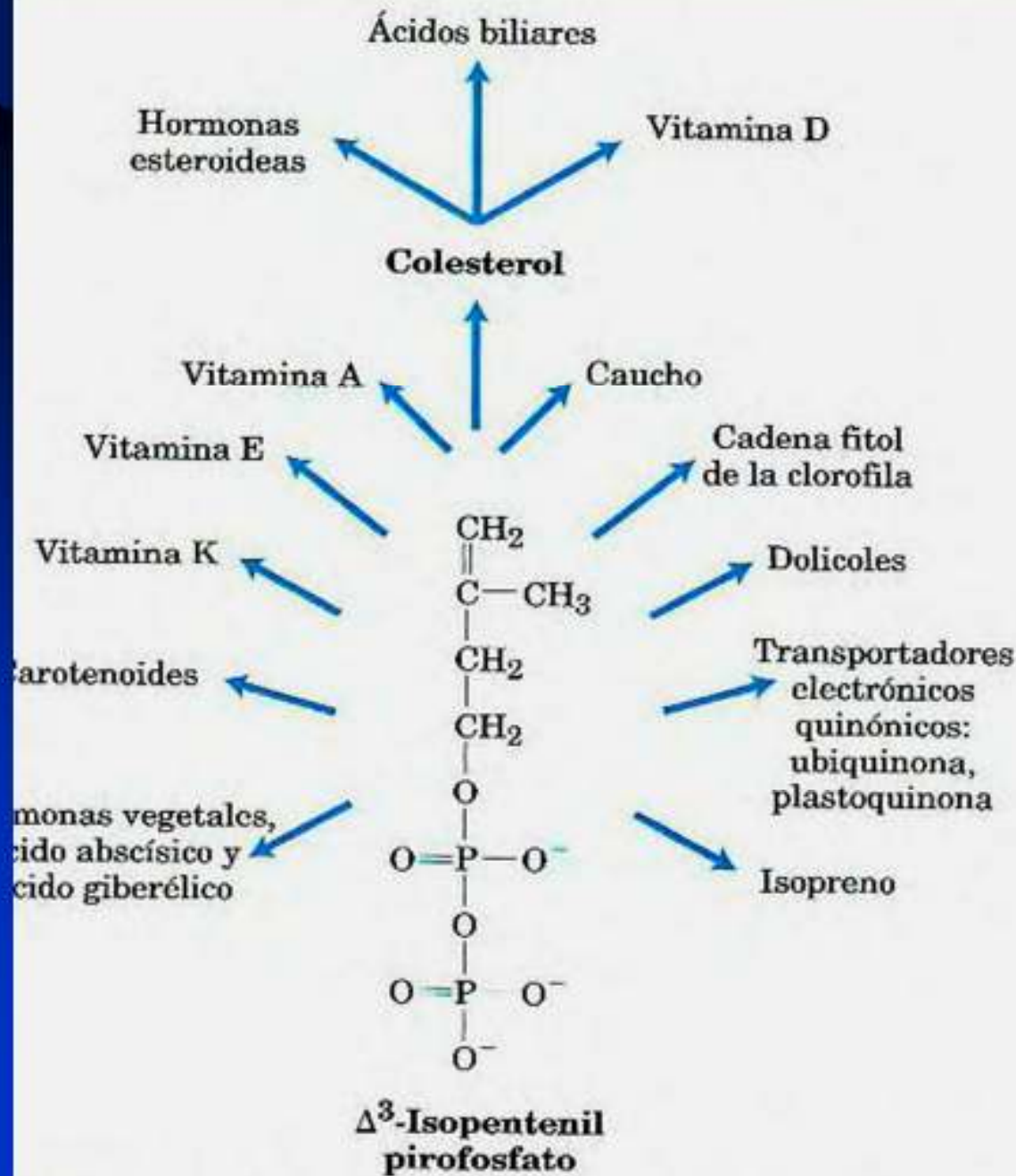
- A partir de MEVALONATO se pueden obtener los ISOPRENOS ACTIVADOS, estos pasos implican gasto de ATP.
- Los ISOPRENOS se obtienen por reacciones CABEZA-COLA.



CONDENSACIÓN DE LOS ISOPRENOS ACTIVADOS

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





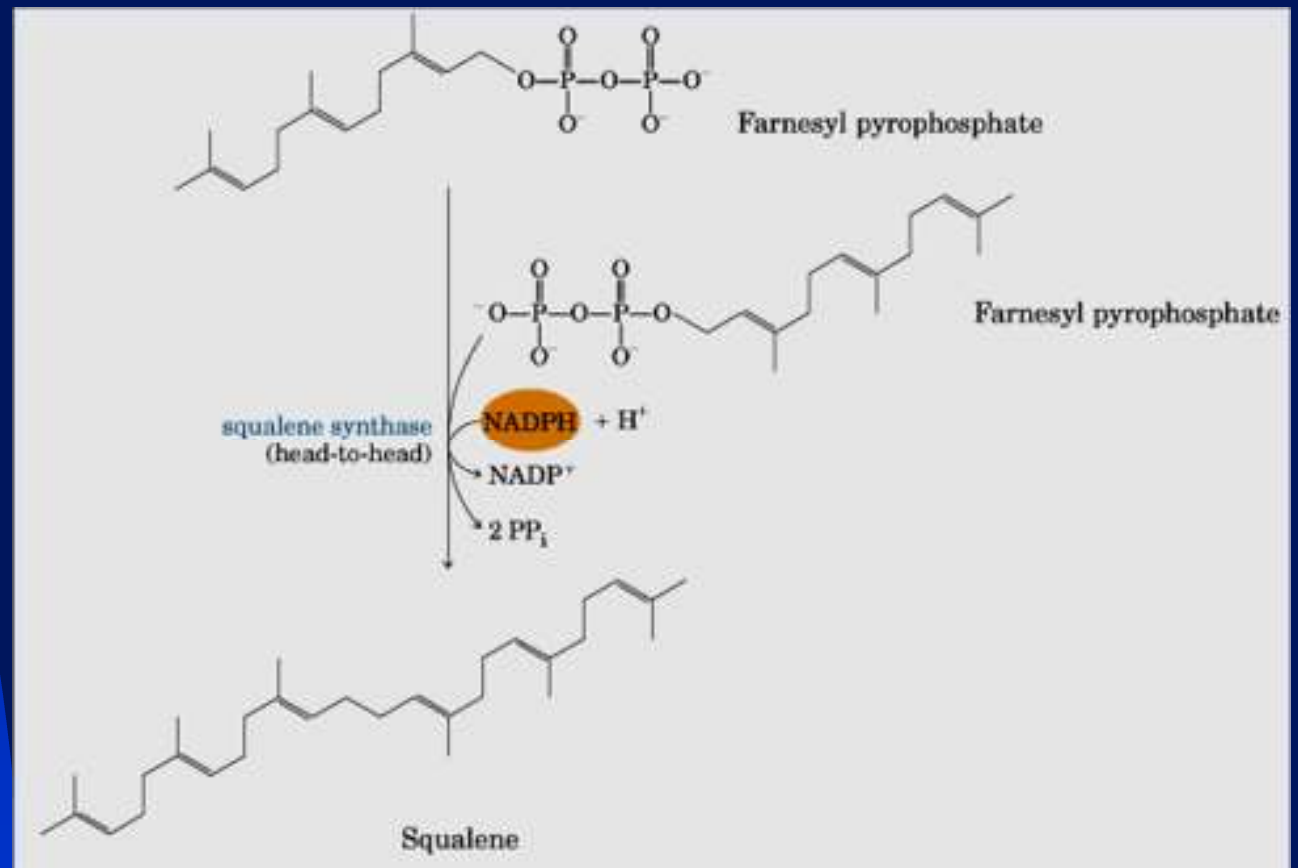
Farnesil-PP

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.

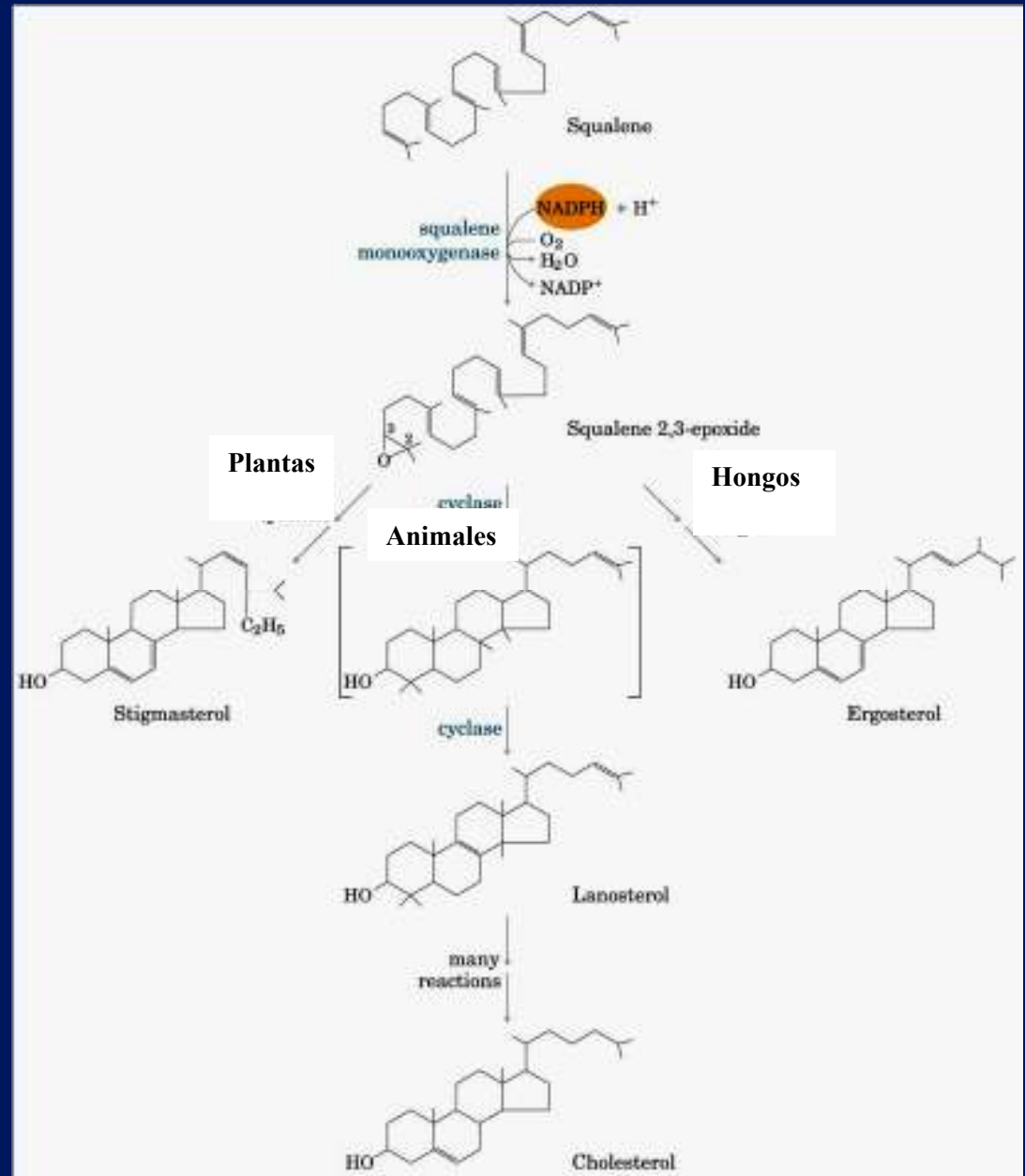
. II) OBTENCIÓN DE ESCUALENO

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

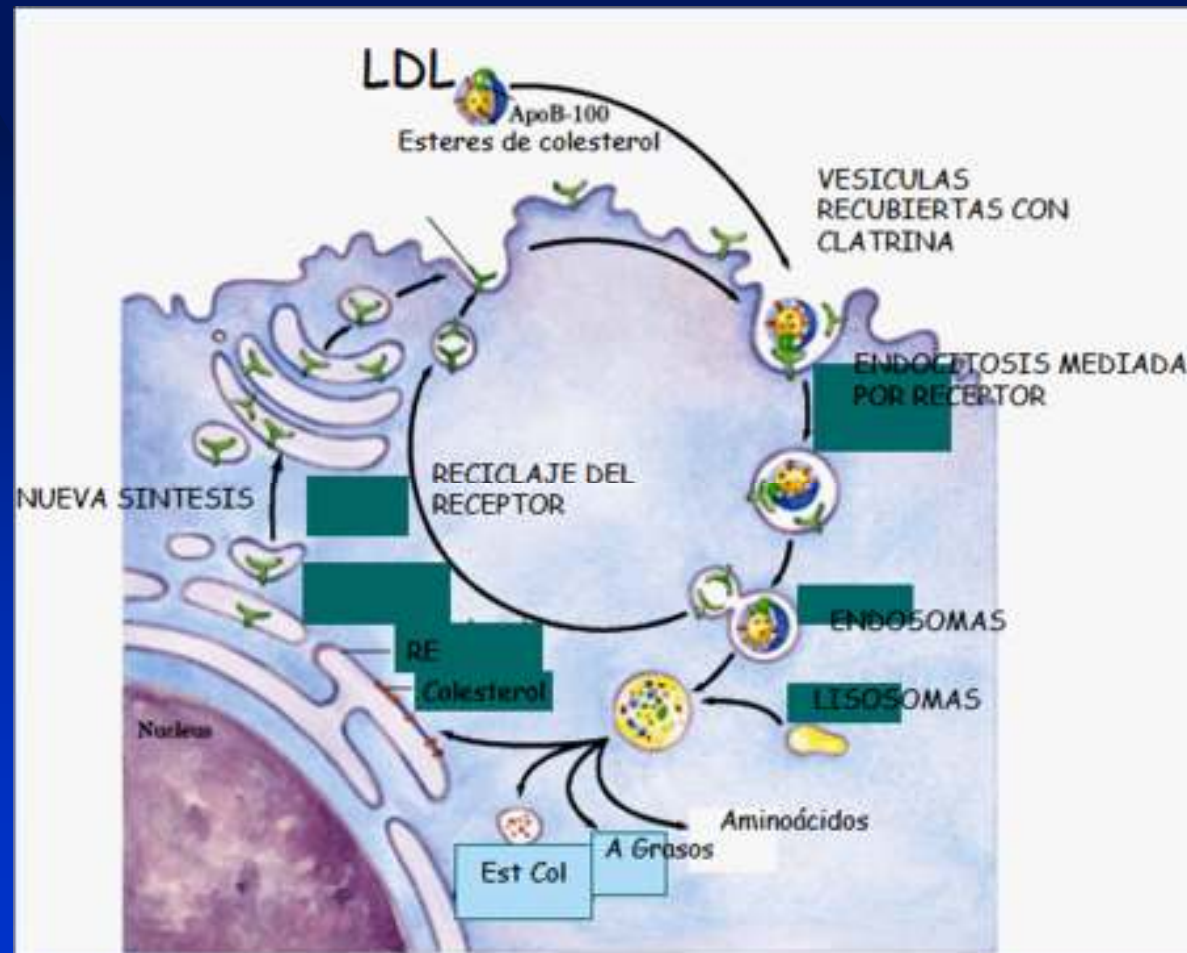


III) CICLIZACIÓN DEL ESCUALENO

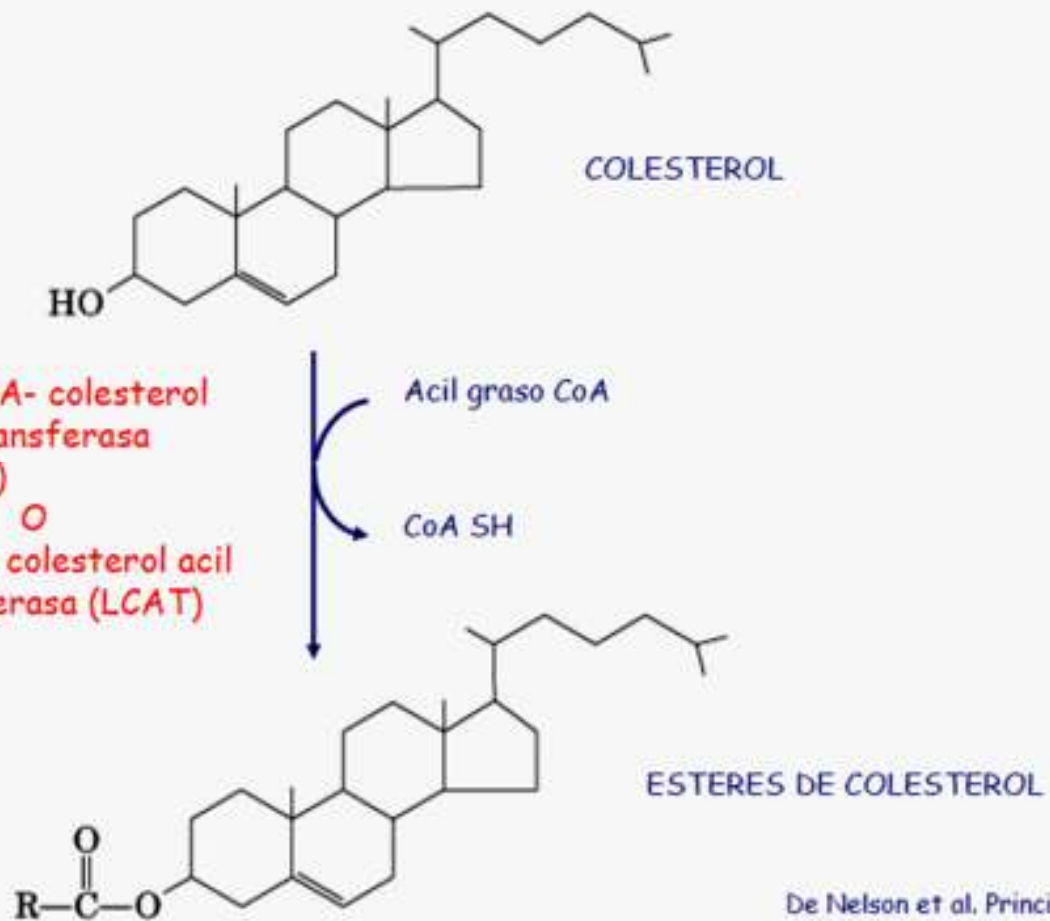
- El **ESCUALENO** se cicliza para formar **COLESTEROL** en una serie de etapas que involucra otros **esteroles** como intermediarios.
- Los **vegetales** no sintetizan colesterol



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



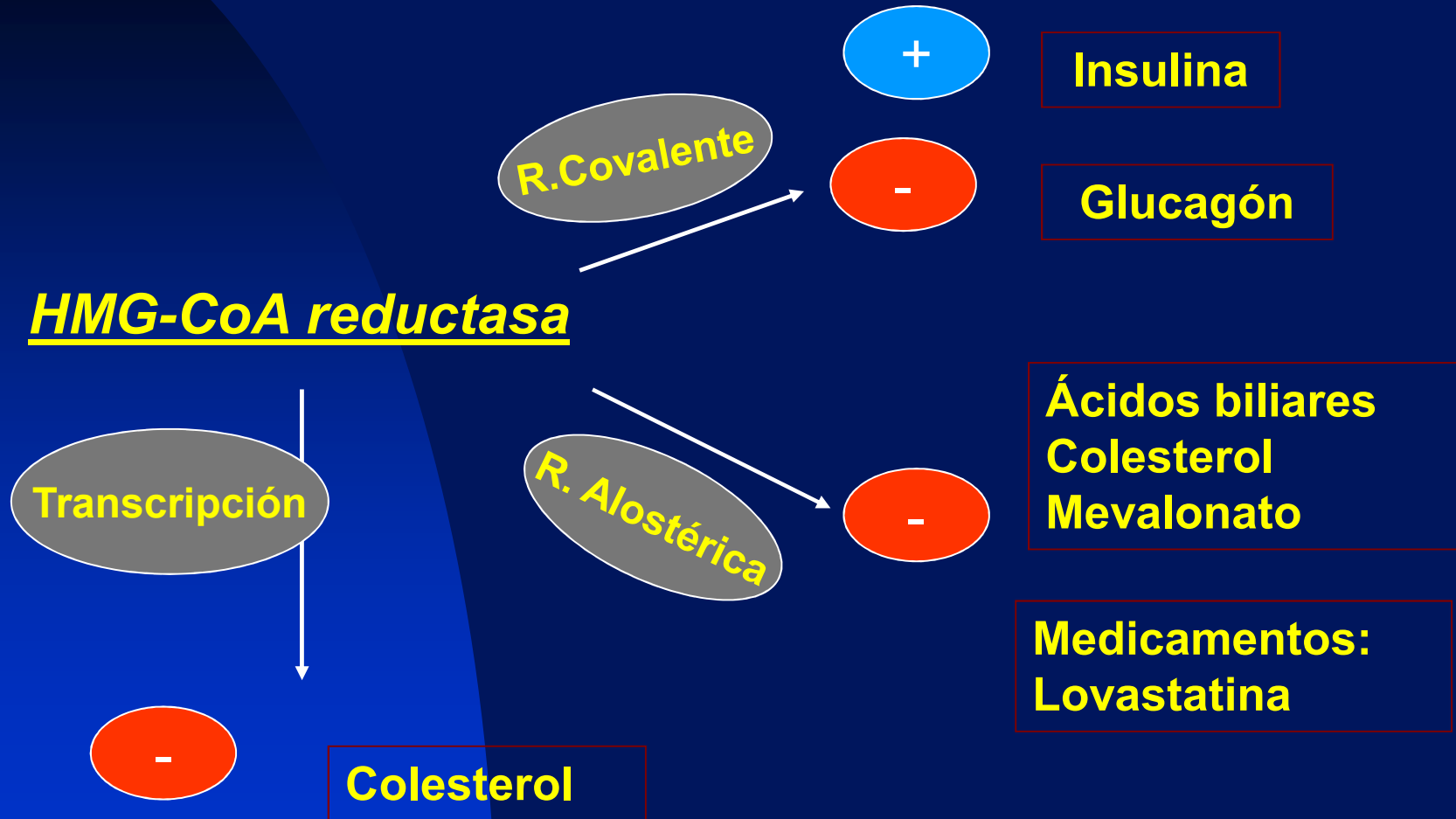
El colesterol se puede esterificar con ácidos grasos.



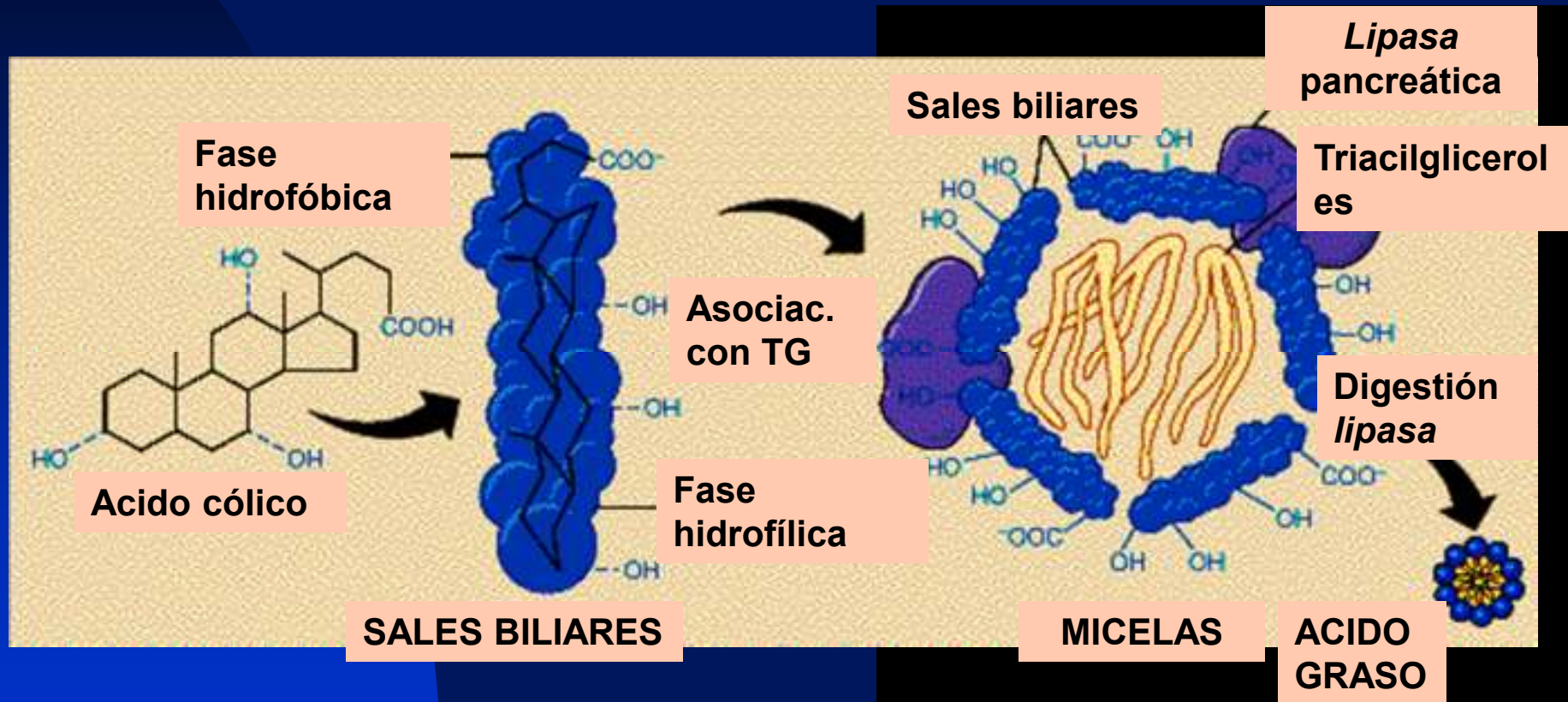
De Nelson et al. Principles of Biochemistry. 4th Ed. Freeman

Regulación de la Biosíntesis de Colesterol

Regulación de la Biosíntesis de Colesterol

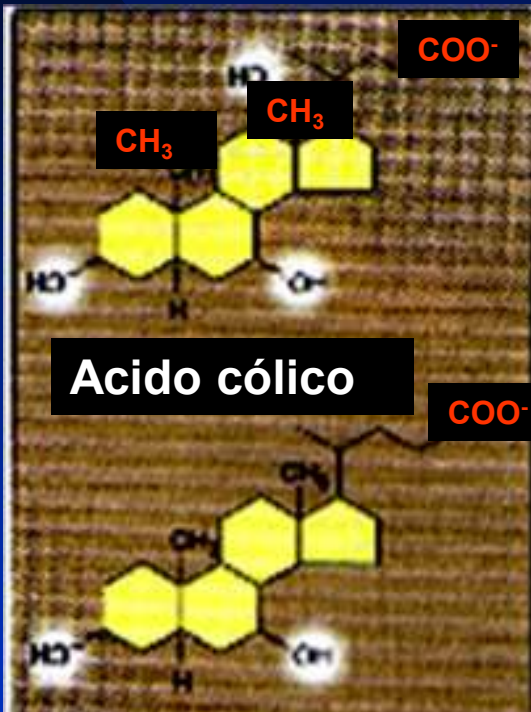


Sales biliares y emulsión de grasas



Colipasa: Péptido que forma complejo con *lipasa*

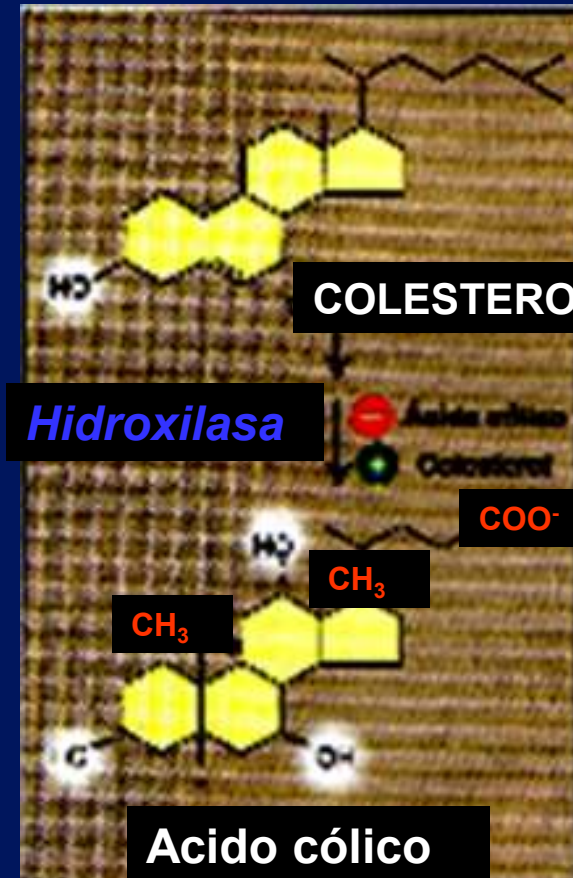
ACIDOS BILIARES



Acido cólico

Acido Quenodesoxicólico

BIOSINTESIS DE ACIDO COLICO



COLESTEROL

Hidroxilasa

Acido cólico
Colesterol

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)