

# METABOLISMO DE LIPIDOS I

## QUIMICA BIOLOGICA FCEN 2018

DRA. MARIA BELEN HAPON

## •Metabolismo de lípidos

Catabolismo de ácidos grasos; beta-oxidación.

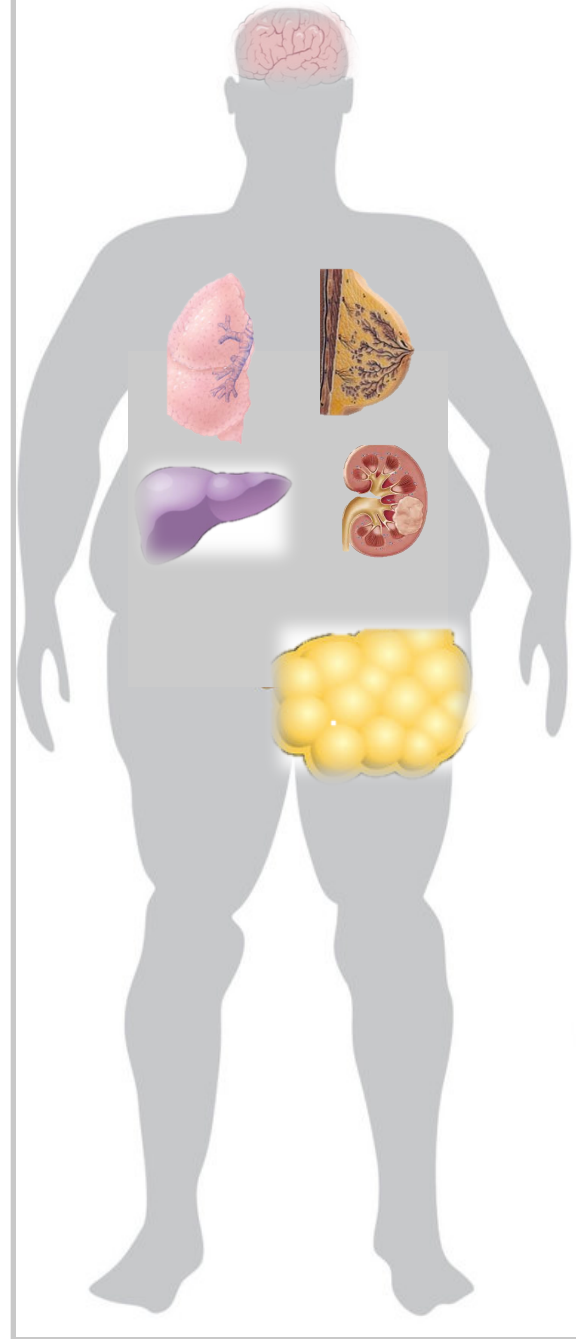
Biosíntesis de ácidos grasos y triacilgliceroles. Balance energético de los lípidos.

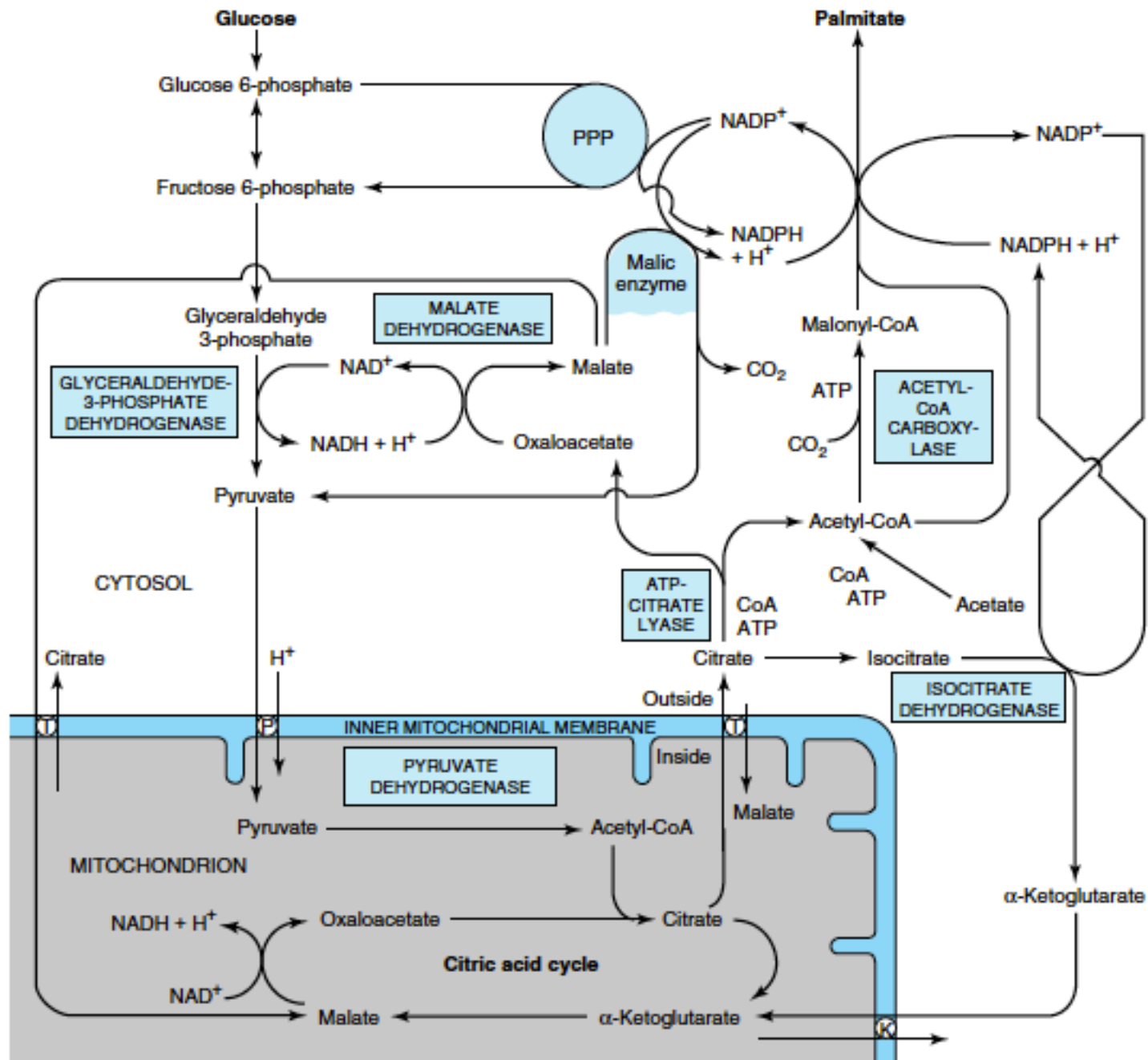
# **SINTESIS DE AC. GRASOS**

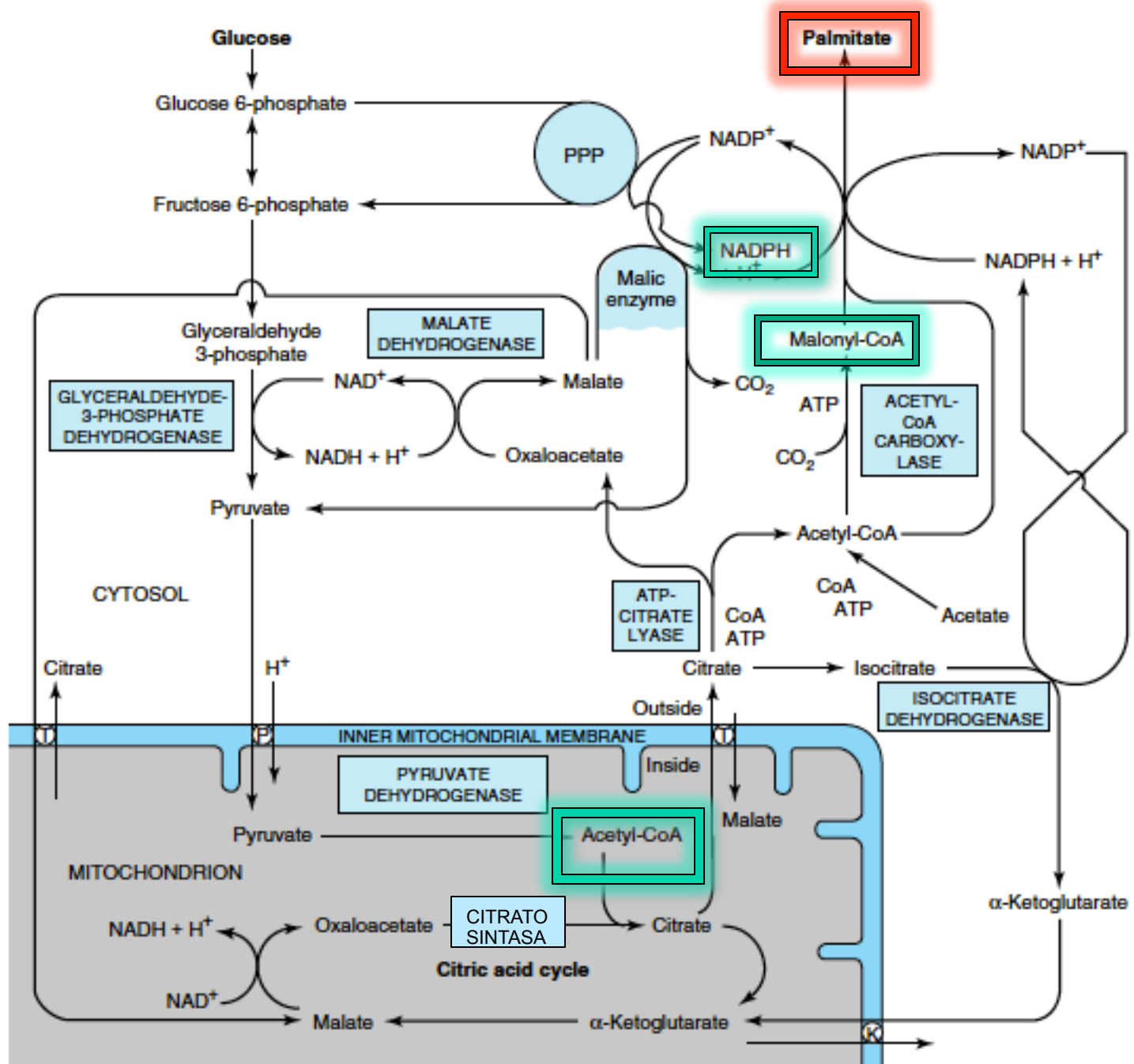
- **Cuando la concentración de substratos oxidable es alta, y la célula no los necesita, estos son almacenados como triglicéridos, que son la reserva energética a largo plazo.**
- **La primera parte de este proceso, es la biosíntesis de ácidos grasos, la cual se efectúa en el citoplasma a partir de acetil-CoA, ATP y el poder reductor del NADPH.**
- **Existe un sistema localizado en membranas del retículo endoplásmico, responsable de la síntesis de ac. grasos de hasta 16 carbonos (palmitato) a partir de acetilCoA.**
- **En la fracción microsomal de hígado existe también un sistema enzimático capaz de producir la elongación de ac. grasos ya formados.**

Síntesis “*de novo*” de ac.  
grasos se produce en:

- Citoplasma de Hígado, Riñon, Cerebro, Tejido adiposo, Pulmón, Glándula mamaria
- Substrato AcetilcoA
- Producto palmitato C16

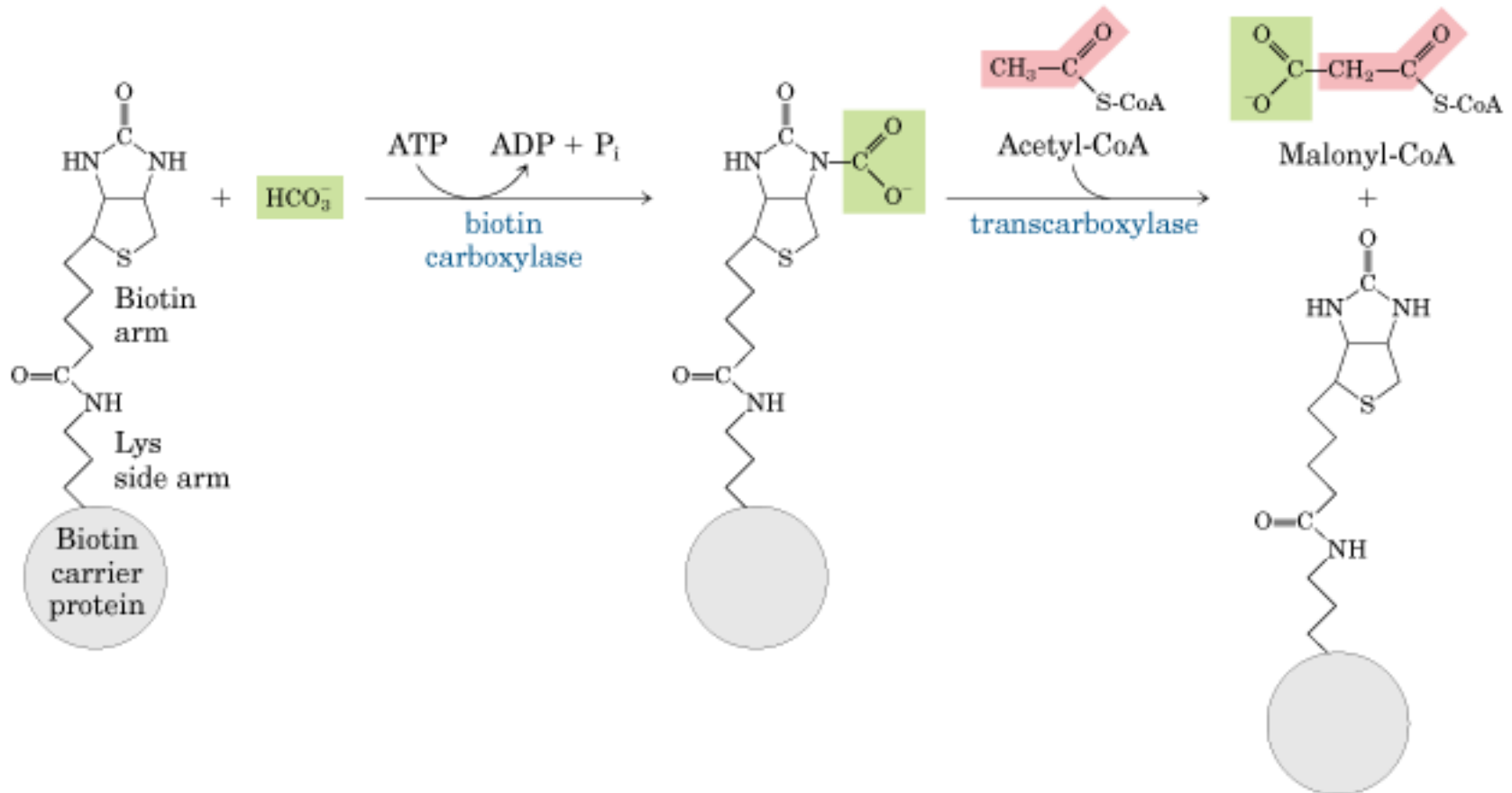




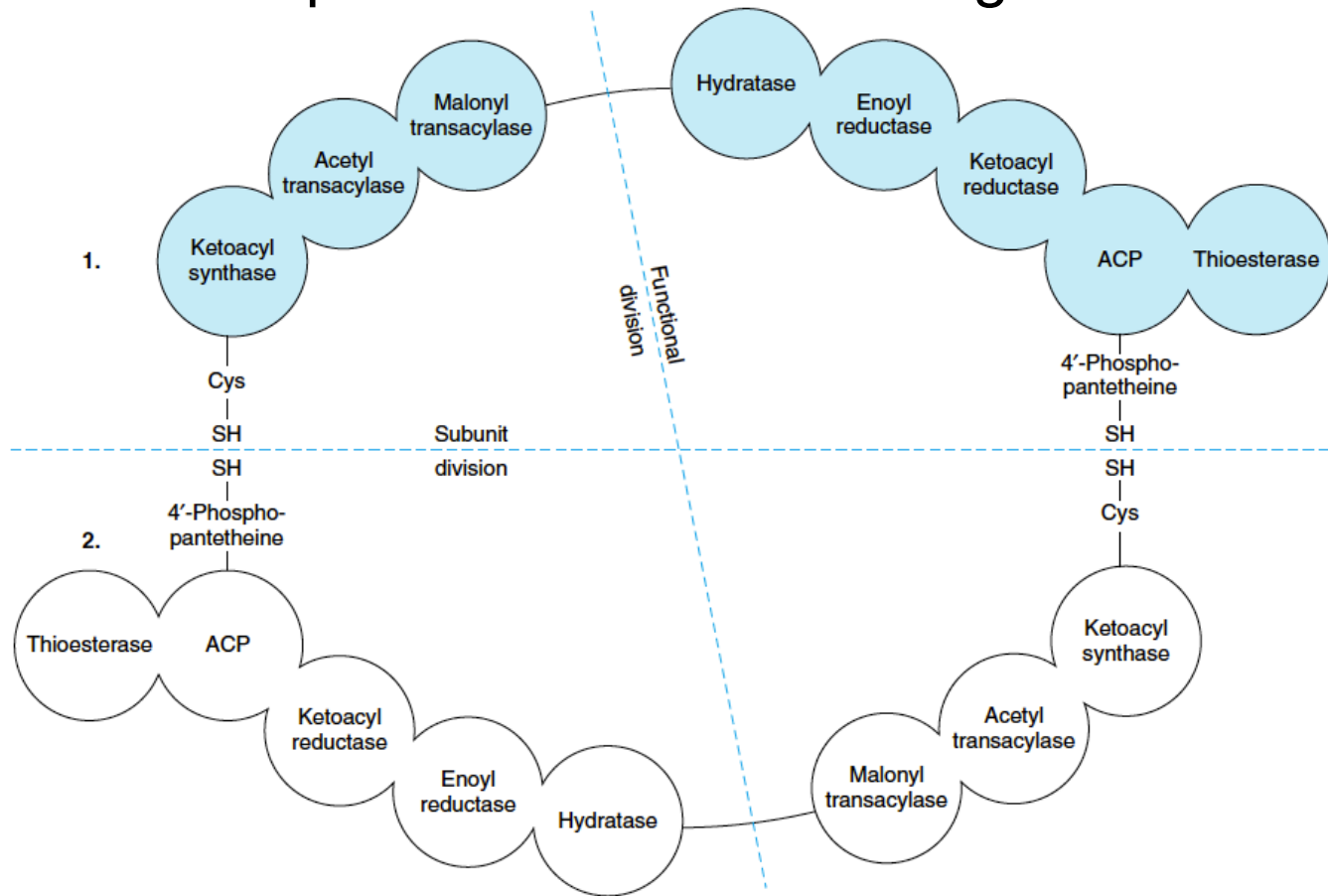


# 1- Etapa en la síntesis de ac. grasos

Comprende un proceso de **carboxilación** que requiere bicarbonato como fuente de  $\text{CO}_2$ . Un acetilCoA reacciona con  $\text{CO}_2$  para formar malonilCoA. Intervien la **acetilCoAcarboxilasa**, que utiliza biotina como coenzima. La reacción se acopla a la hidrólisis de ATP. Esta etapa es **irreversible** y constituye el principal **sitio de regulación de la vía de síntesis de ac. grasos**.



## 2- Etapa en la síntesis de ac. grasos

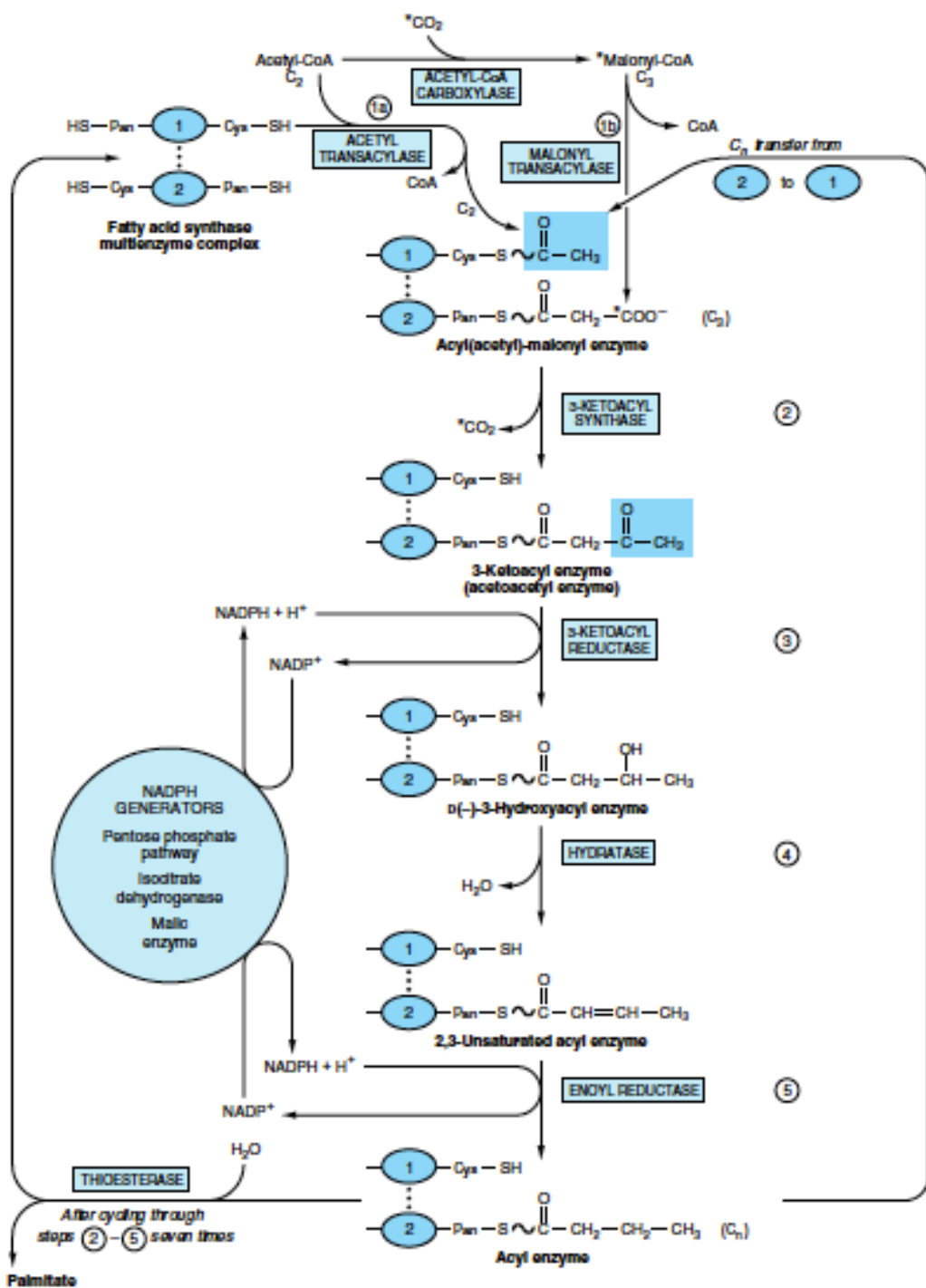


A partir de de malonilCoA, la síntesis de ac. grasos de hasta 16C se realiza en un sistema multienzimático llamado **ac. graso sintetasa**.

El sistema consta de dos subunidades idénticas que funcionan en estrecha relación.

Cada una de las subunidades es una proteína multifuncional (7 enzimas y 1 transportador de restos acilo).

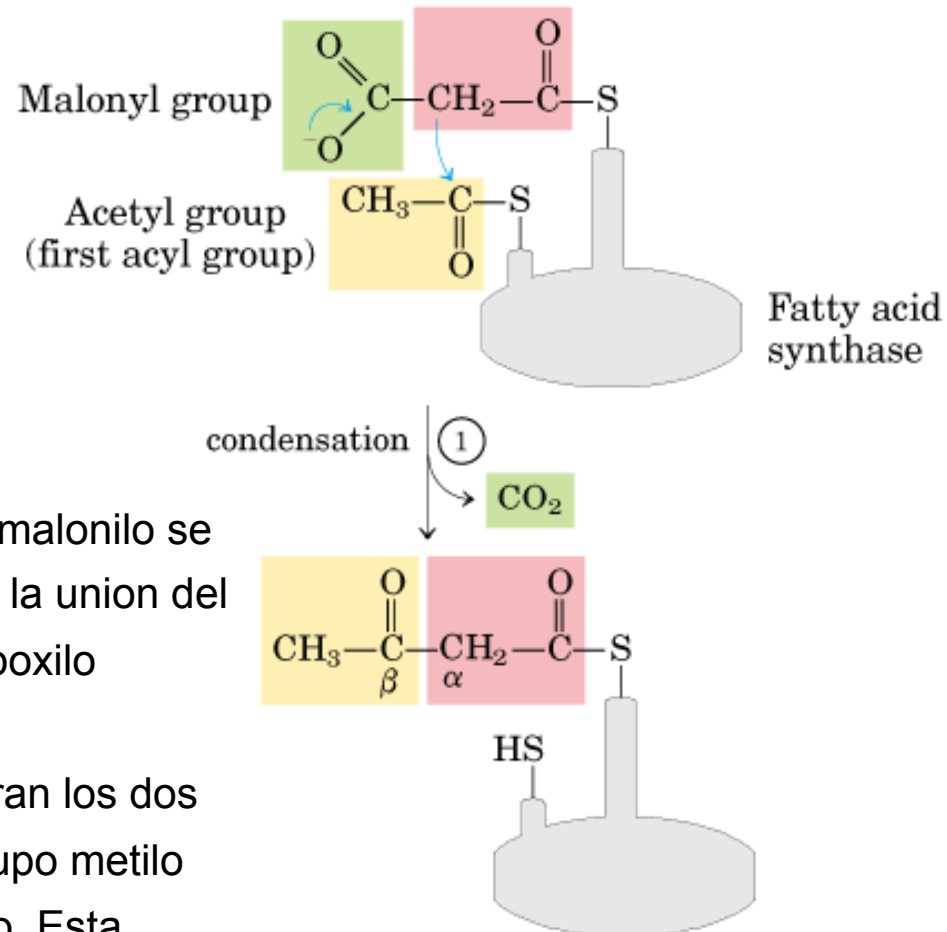




**A-Transferencia de acetato.** Una molécula de acetil-CoA tiene acceso al sitio de ingreso en el dominio 1 y la **acetiltransferasa** transfiere el resto acetilo al sitio activo de la enzima condensante, donde queda unido a un grupo SH de esta y se libera CoASH

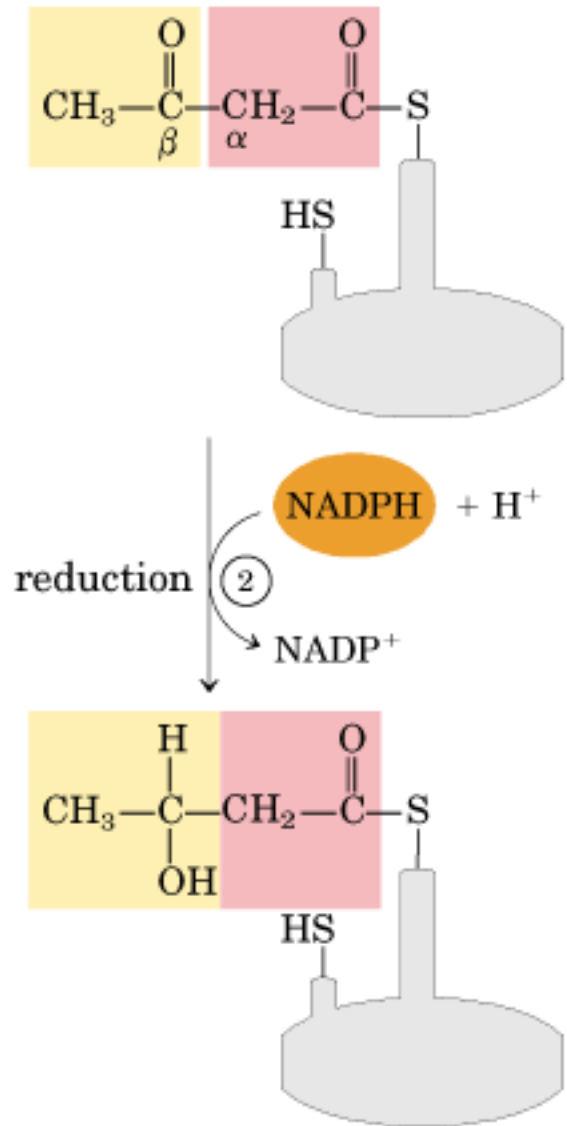
**B- Transferencia de malonilo.** La malonilCoA formada en la reacción de acetilCoA ingresa por el mismo dominio 1. Por la **maloniltransferasa** o malonilCoA-PTA transacilasa, el resto malonilo es transferido al SH de la fosfopanteteína de PTA en el dominio 2 de la subunidad vecina.

**C- Condensación.** El carboxilo libre del grupo malonilo se separa como  $\text{CO}_2$ . Inmediatamente se produce la unión del resto acetilo en la posición que ocupaba el carboxilo perdido. El acetilo se desprende de la enzima condensante. Los dos carbonos del acetato serán los dos últimos C del ácido graso que se formará. El grupo metilo del acetilo será el  $-\text{CH}_3$  terminal del ácido graso. Esta etapa la cataliza la enzima cetoacilsintetasa



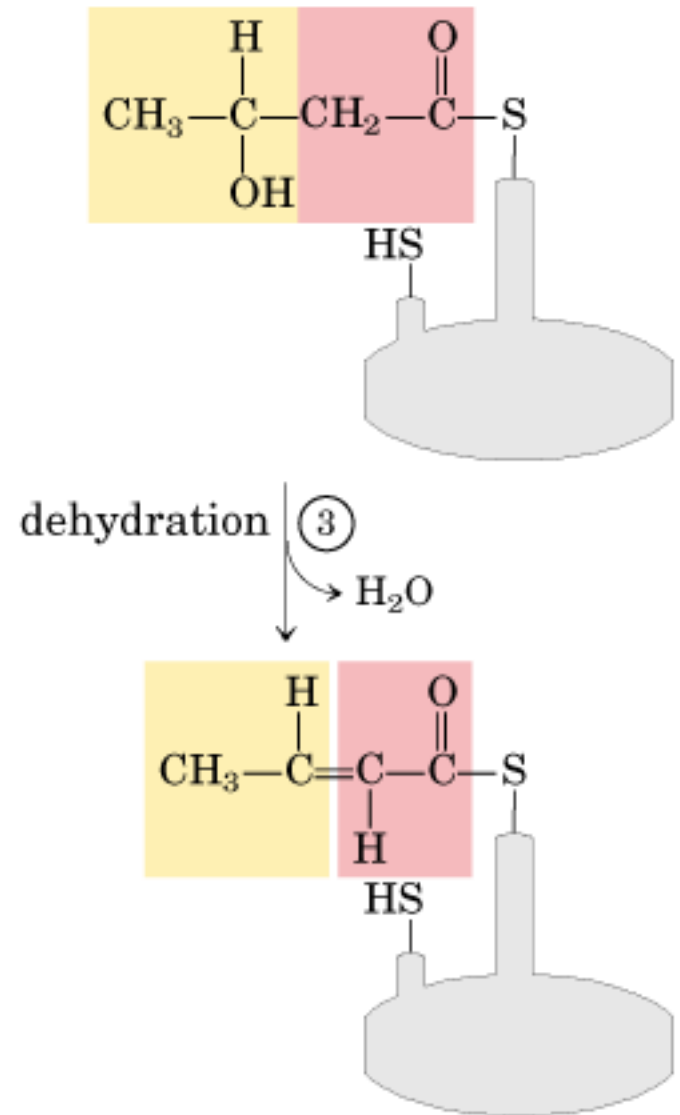
## D- Reducción:

El aceto-acetil PTA recibe dos hidrógenos en una reacción catalizada por la **3cetoacilreductasa**, que cataliza la transferencia de hidrógenos de NADPreducido para formar 3 hidroxiacil PTA.



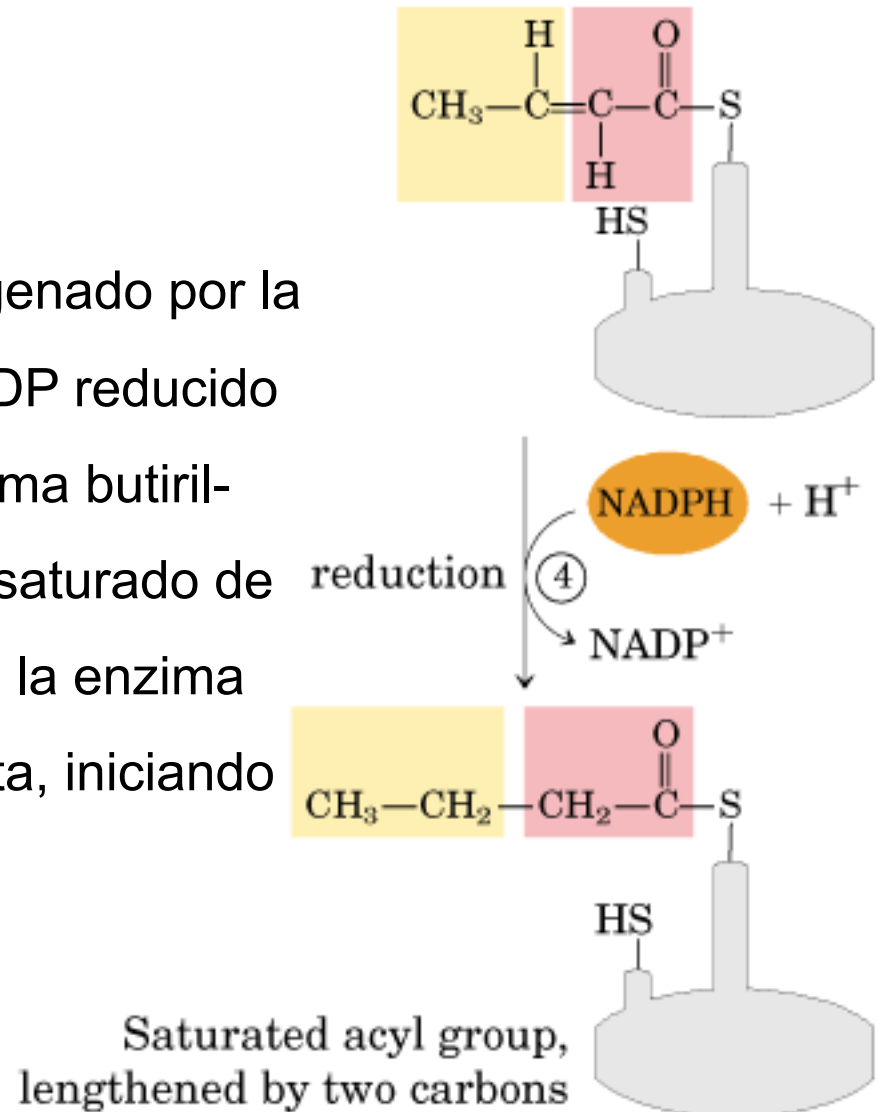
## E- Deshidratación:

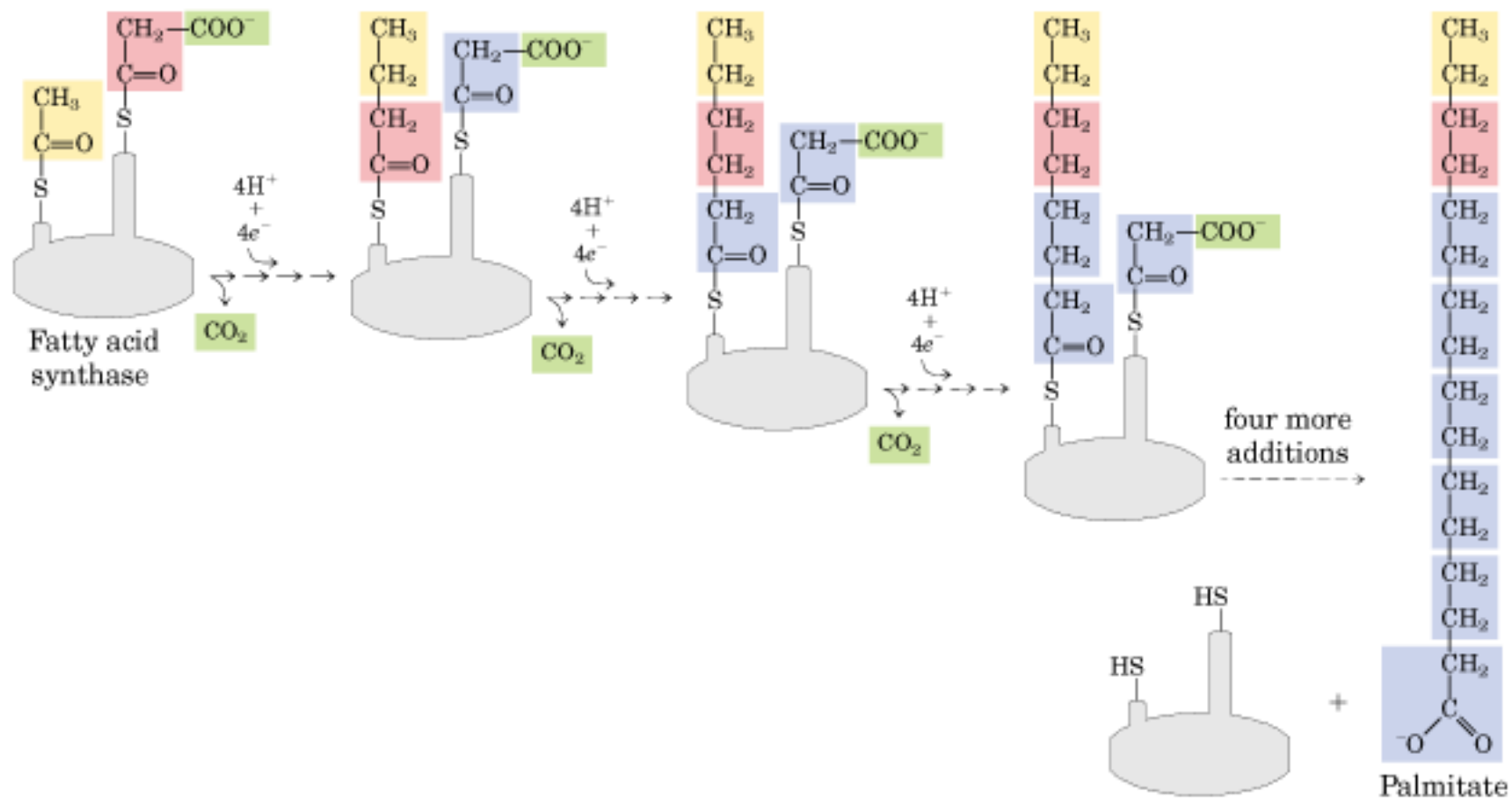
El 3 hidroxiacil PTA pierde una molécula de agua en una reacción catalizada por la **3 hidroxiacil dehidratasa**, formando un acilo insaturado entre los carbonos 2 y 3.

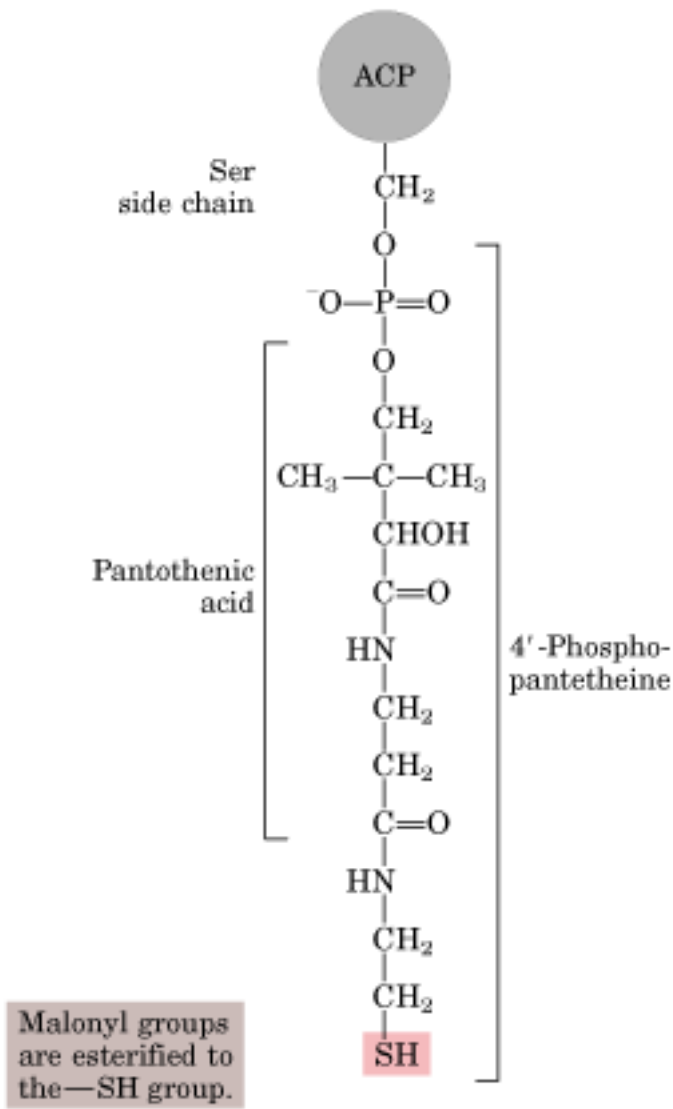


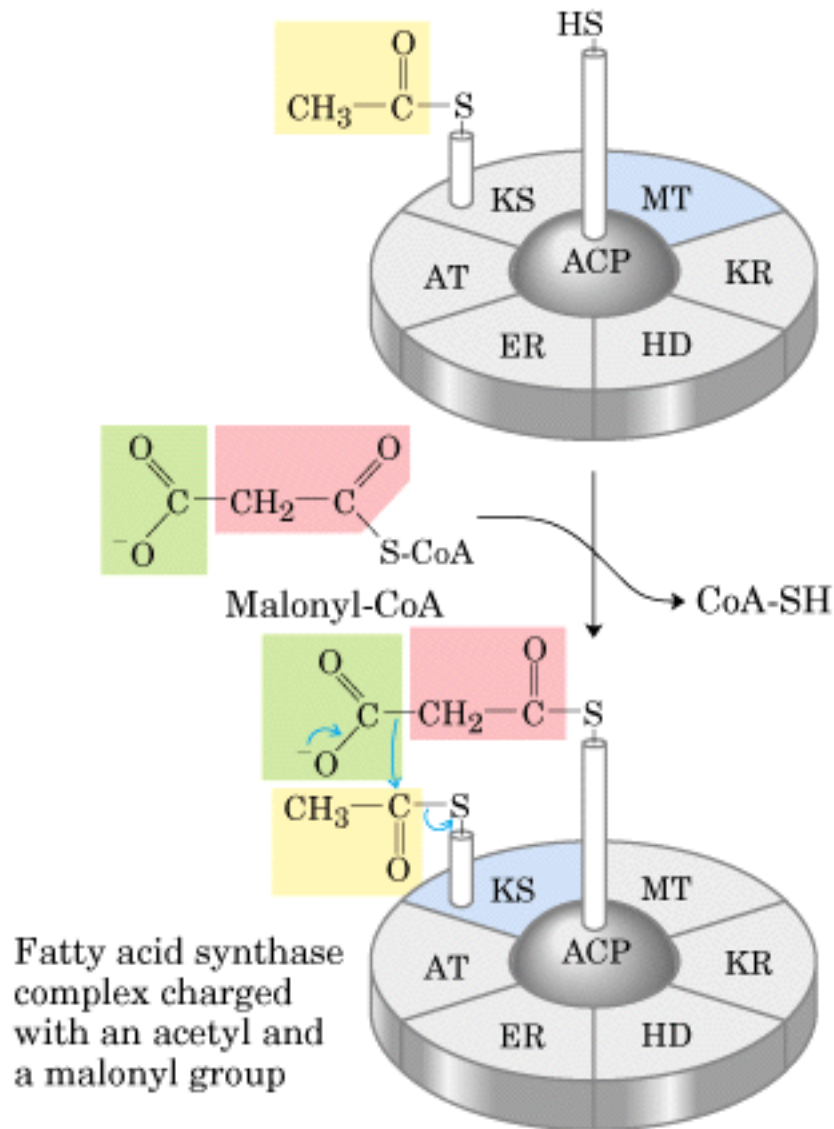
## F- 2 da. Reducción:

El compuesto no saturado es hidrogenado por la **enoil PTAreductasa**, que utiliza NADPH reducido como donante de hidrógenos. Se forma butiril-PTA. A esta altura se forma un acilo saturado de cuatro carbonos que es transferido a la enzima condensante de la subunidad opuesta, iniciando de nuevo el ciclo

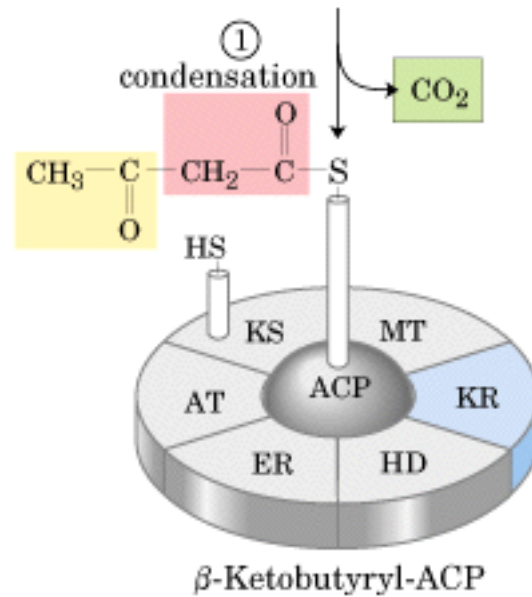
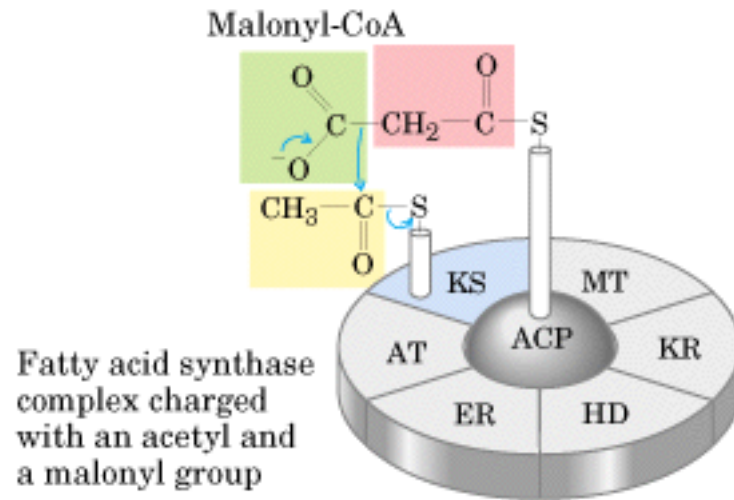


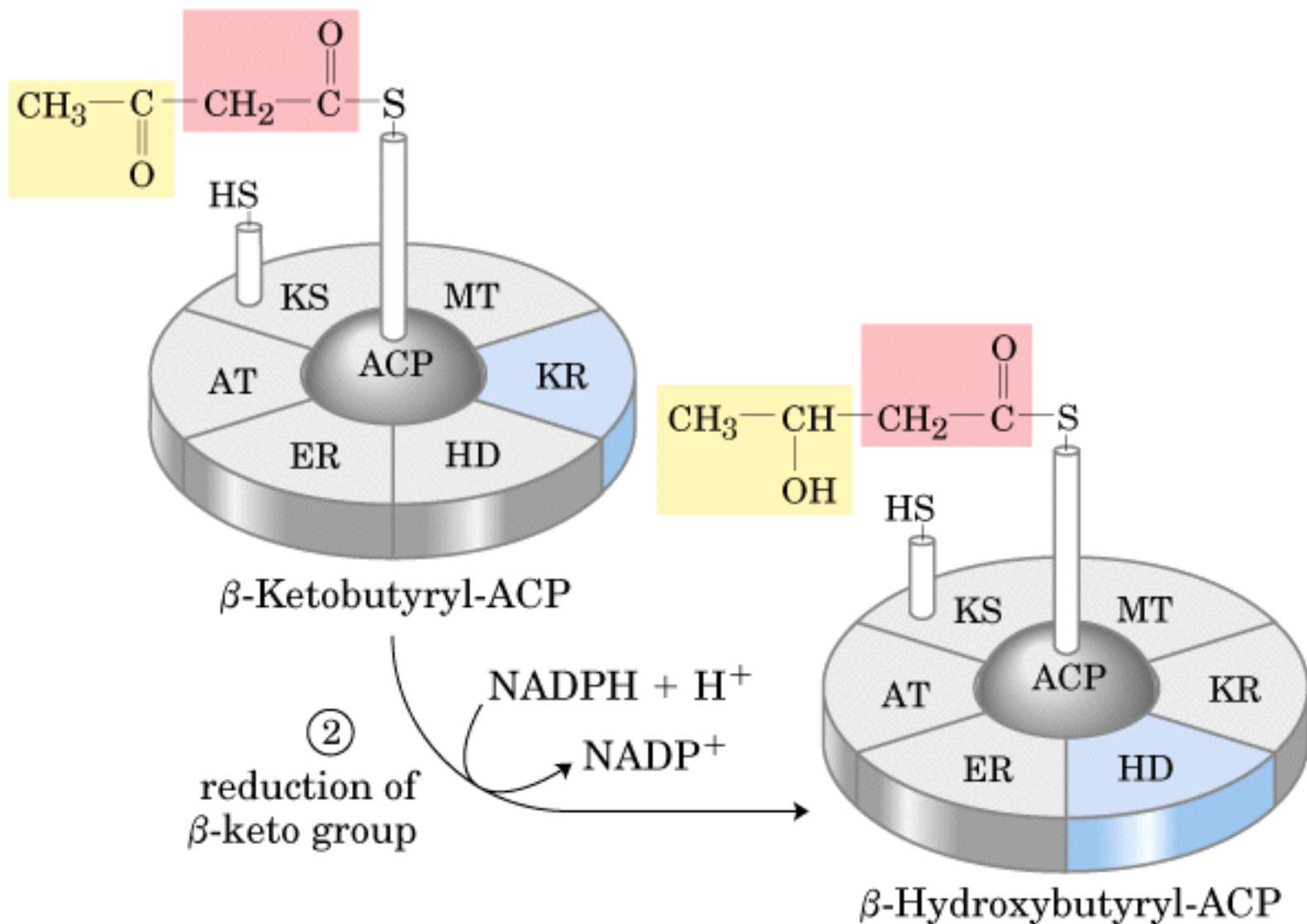


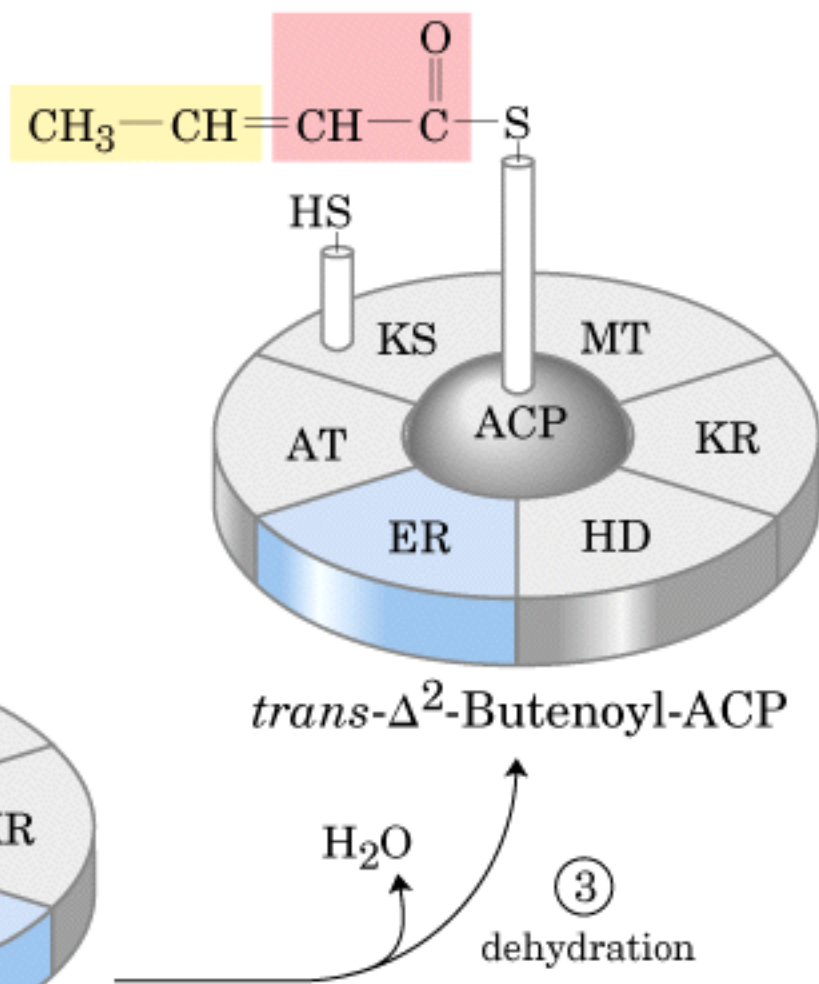
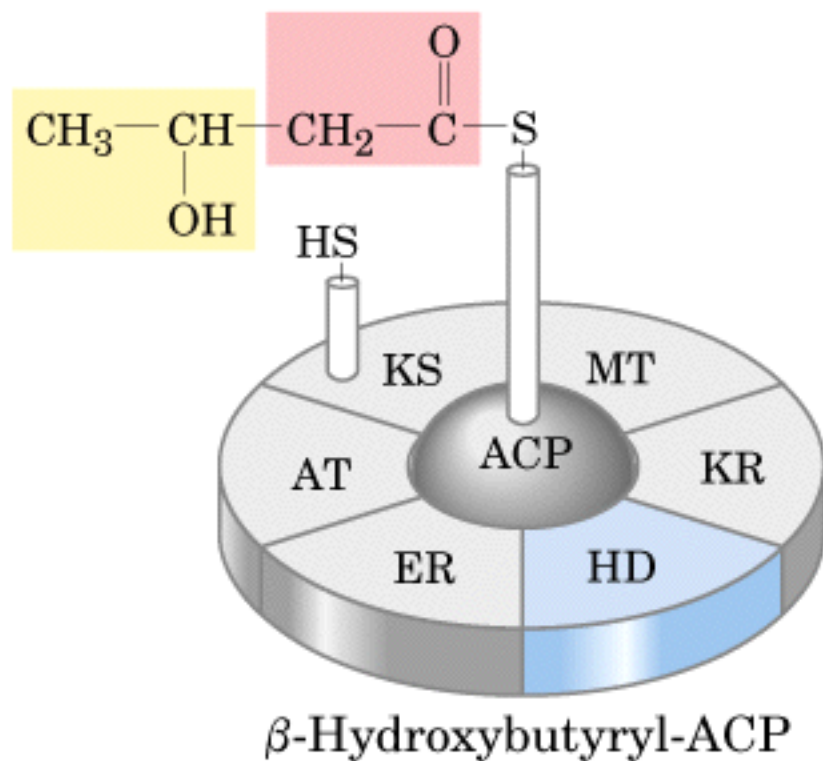


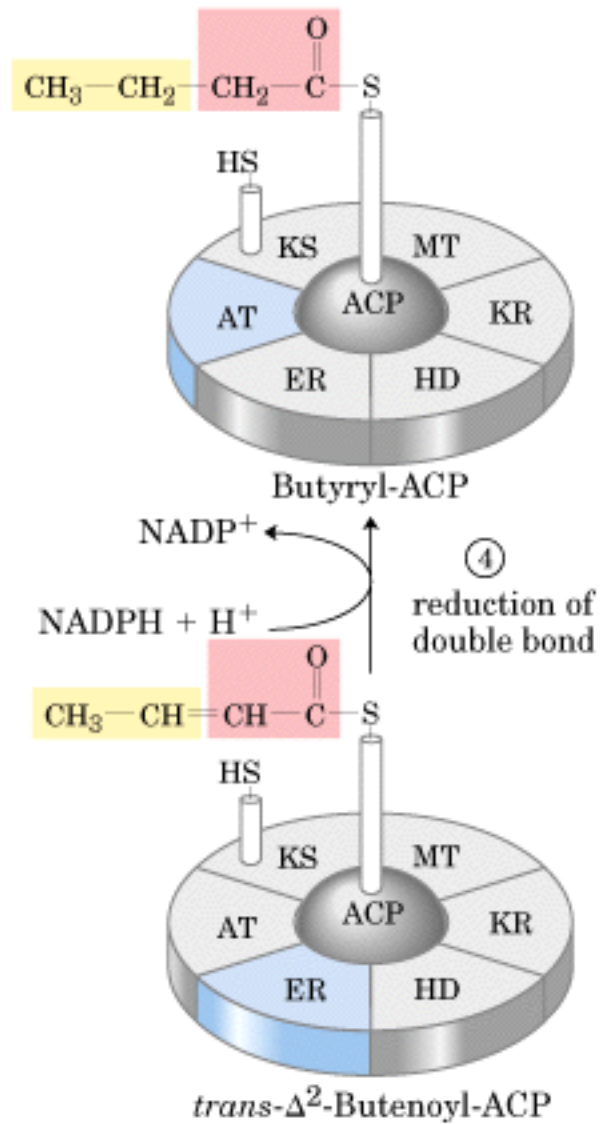


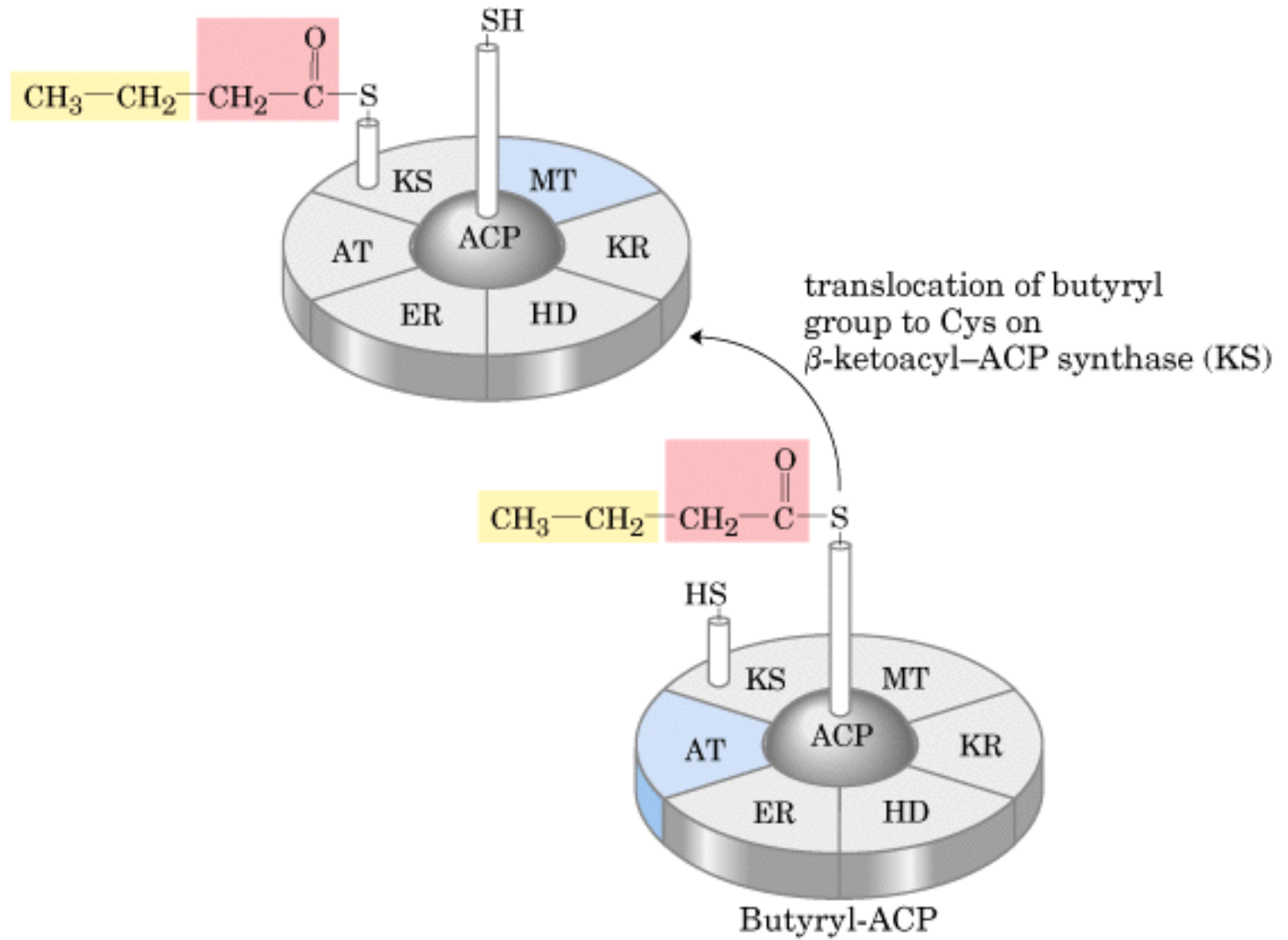






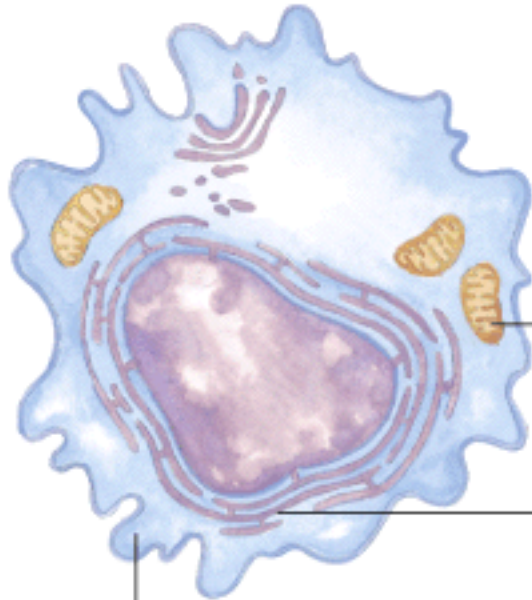








### Animal cells, yeast cells



#### Cytosol

- NADPH production (pentose phosphate pathway; malic enzyme)
- [NADPH]/[NADP<sup>+</sup>] high
- Isoprenoid and sterol synthesis (early stages)
- Fatty acid synthesis

- Fatty acid oxidation
- Acetyl-CoA production
- Ketone body synthesis
- Fatty acid elongation

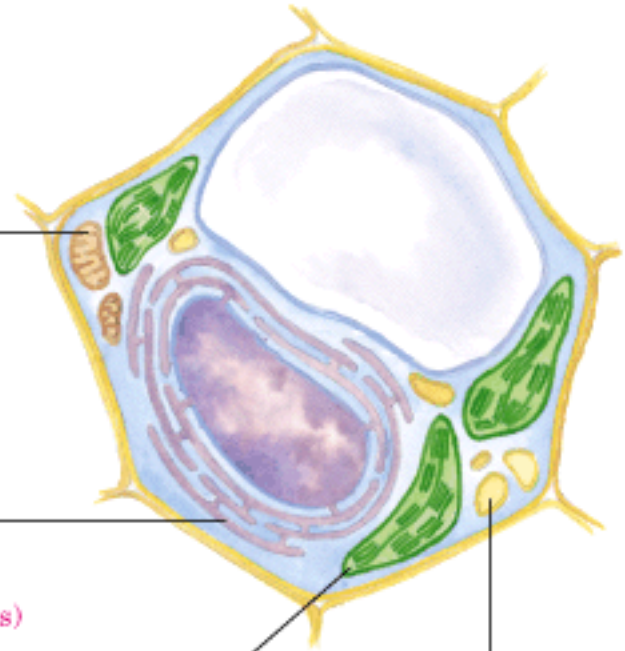
#### Endoplasmic reticulum

- Phospholipid synthesis
- Sterol synthesis (late stages)
- Fatty acid elongation
- Fatty acid desaturation

#### Mitochondria

- No fatty acid oxidation

### Plant cells



#### Chloroplasts

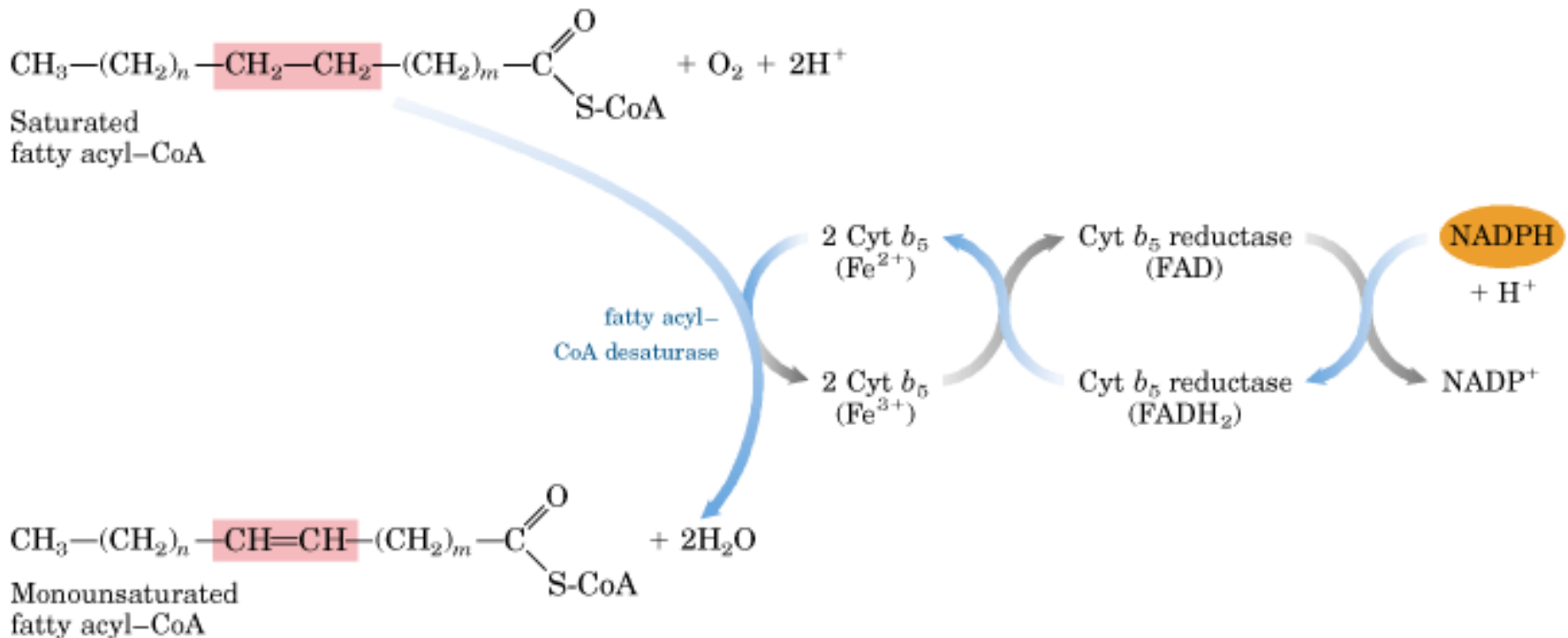
- NADPH, ATP production
- [NADPH]/[NADP<sup>+</sup>] high
- Fatty acid synthesis

#### Peroxisomes

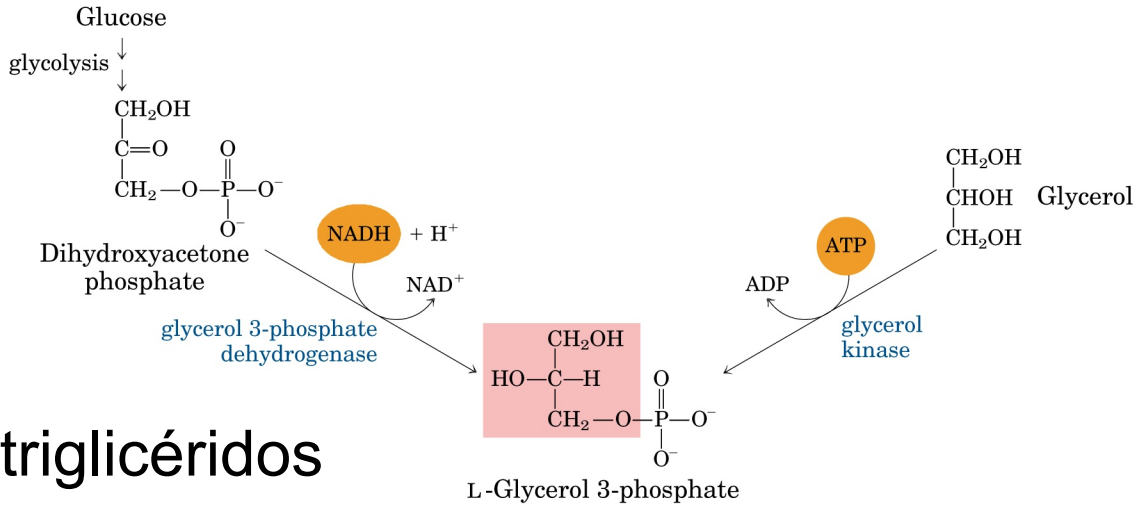
- Fatty acid oxidation (→ H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)
- Catalase, peroxidase: H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> → H<sub>2</sub>O

# Biosíntesis de ac. grasos no saturados

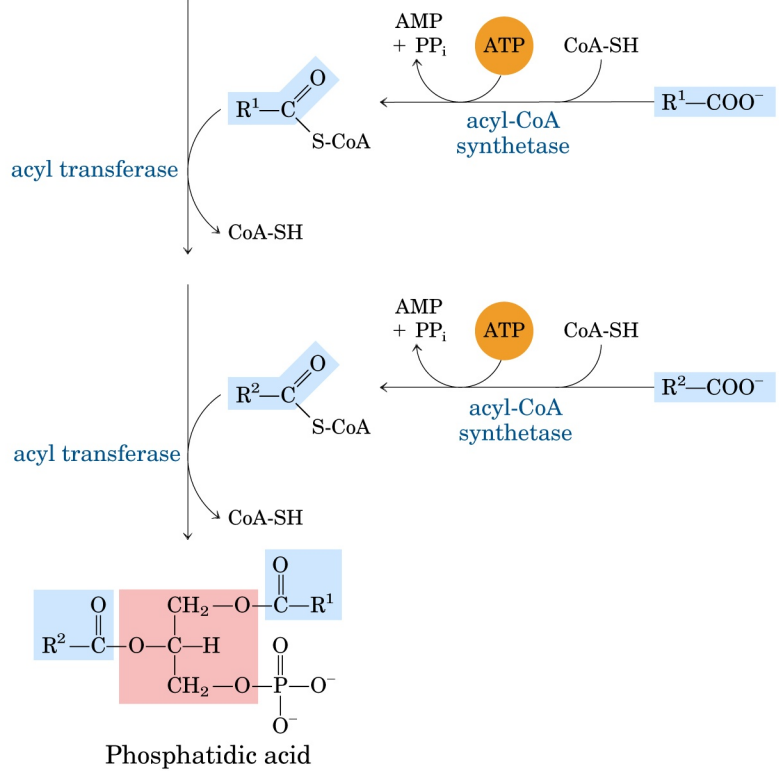
Los ac. grasos monoinsaturados se sintetizan en el retículo endoplásmico a partir de ac. saturados. Se les introduce dobles ligaduras entre los carbonos 9 y 10.

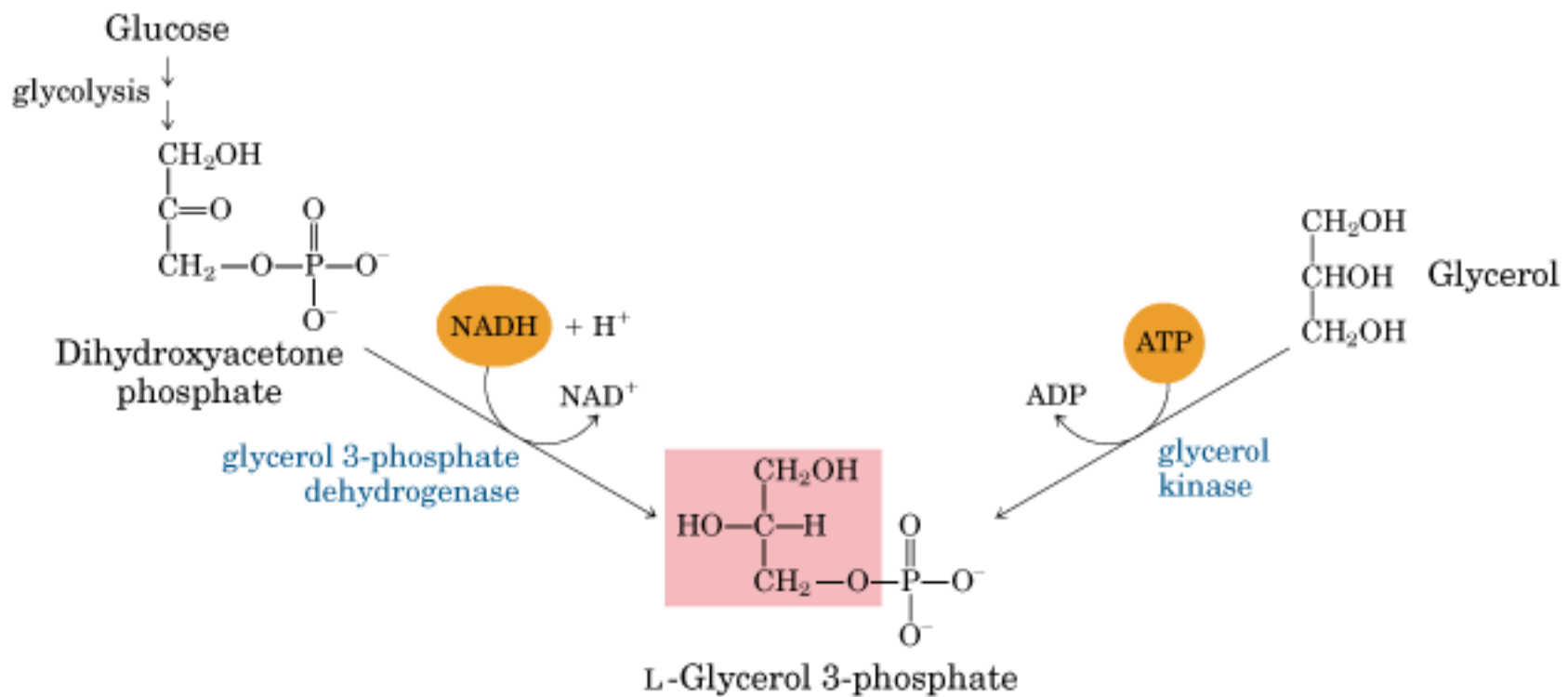


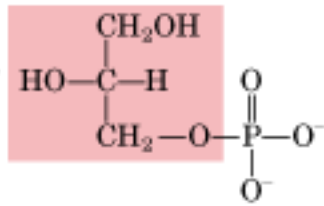




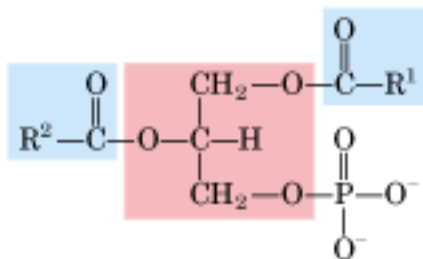
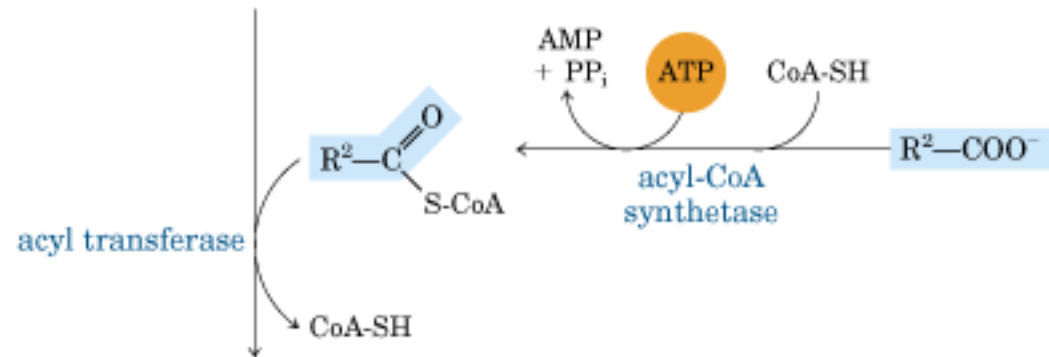
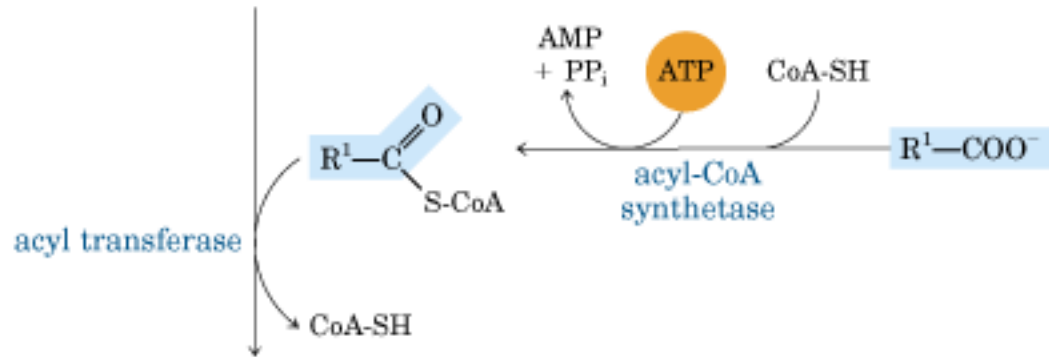
# Síntesis de triglicéridos







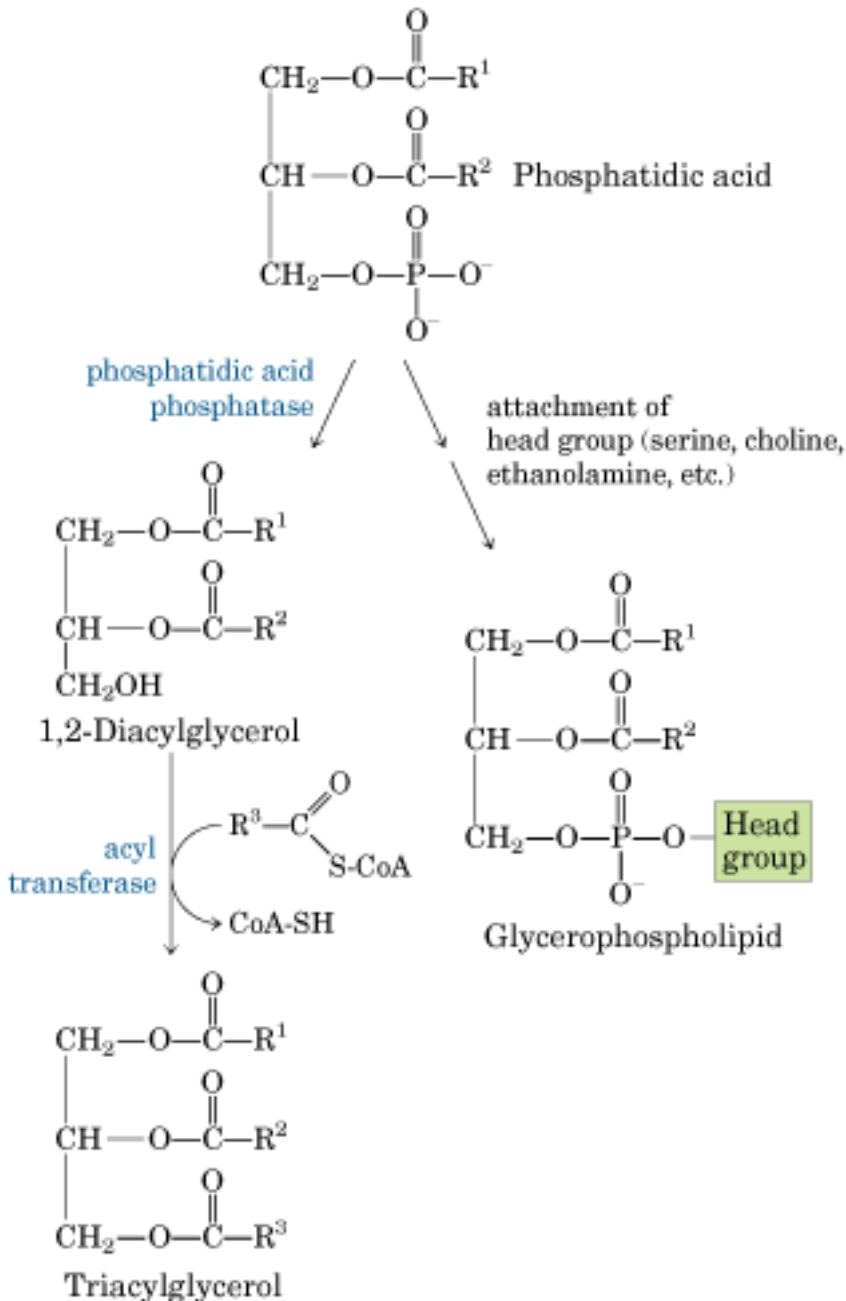
L-Glycerol 3-phosphate



Phosphatidic acid

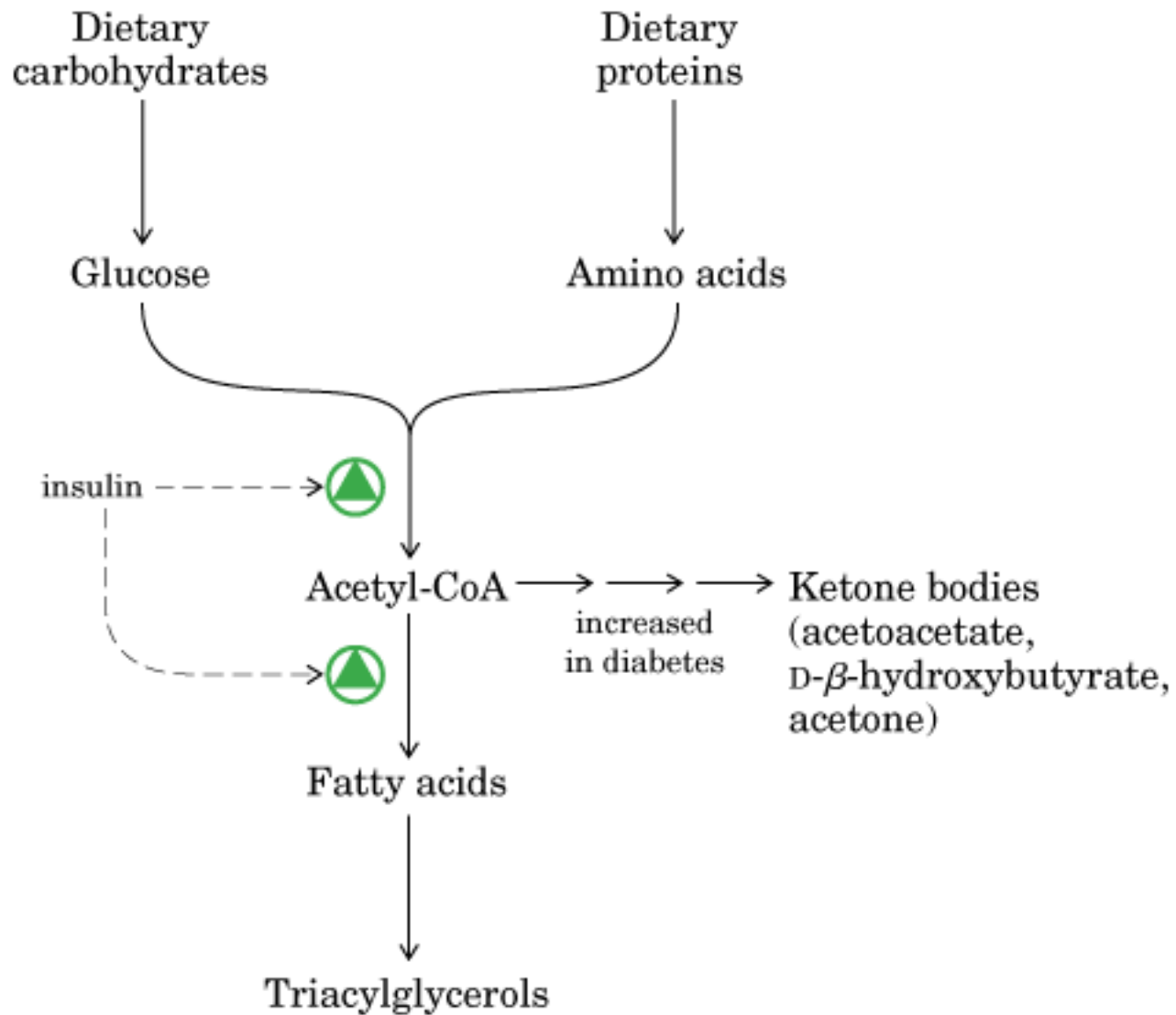
Los ac. grasos son activados a acil-CoA por la tioquinasa que utiliza ATP y CoA.

La glicerolfosfatoaciltransferasa permite que el glicerol3P sea esterificado en los hidroxilos 1 y 2 acil-CoA.



Luego es desfosforilado por una fosfatasa que lo transforma en diacilglicerol.

Posteriormente se transfiere otra molecula acil-CoA por la diacilglicerol aciltransferasa formando el triglicérido.

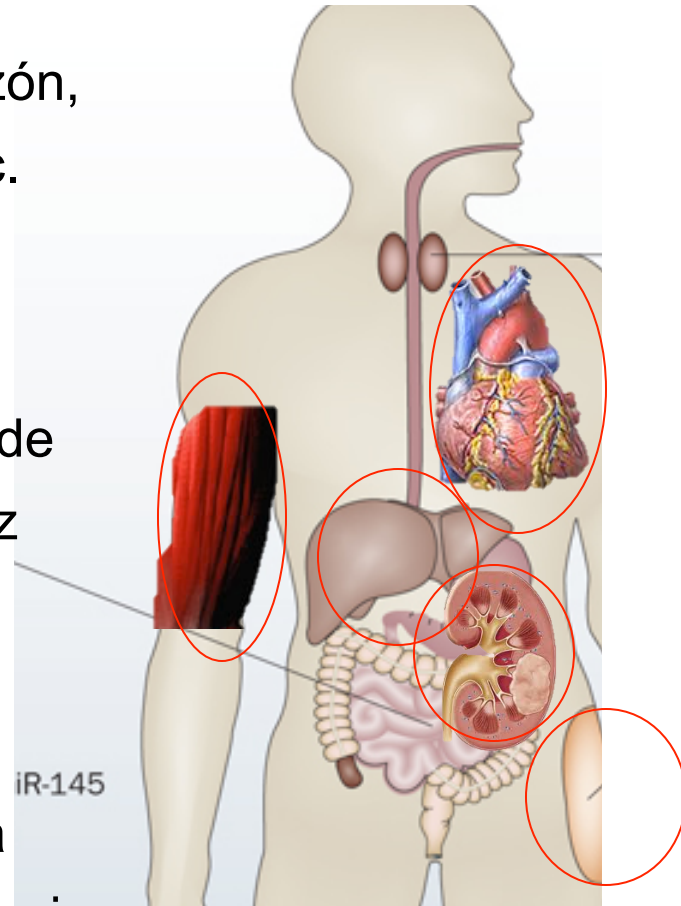


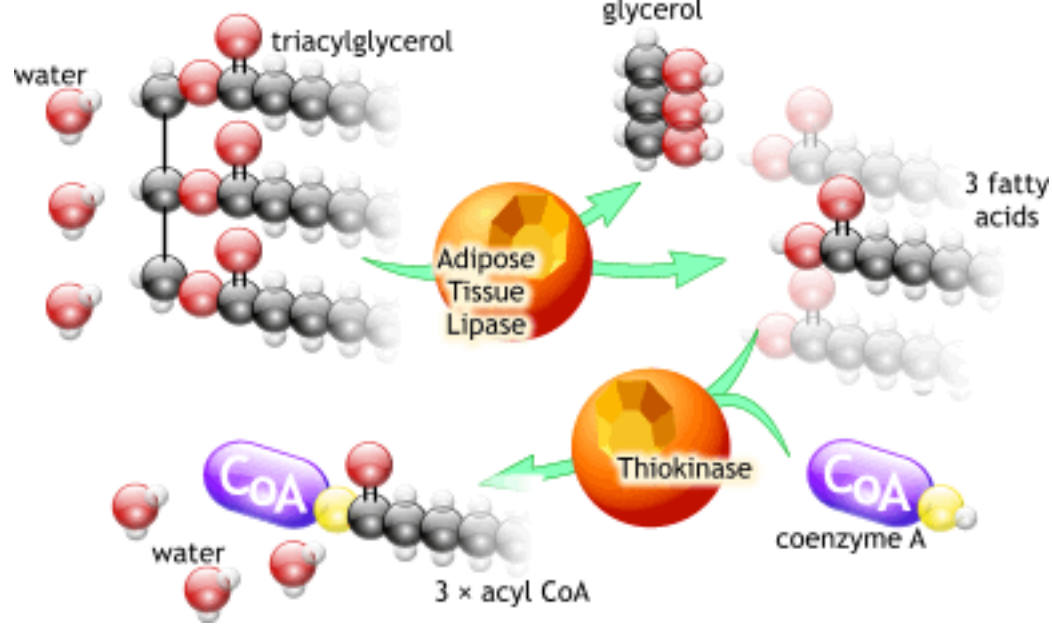
# Catabolismo de los ac. grasos

- El hígado, músculo esquelético, corazón, riñón, tejido adiposo, pueden oxidar ac. grasos de cadena larga.

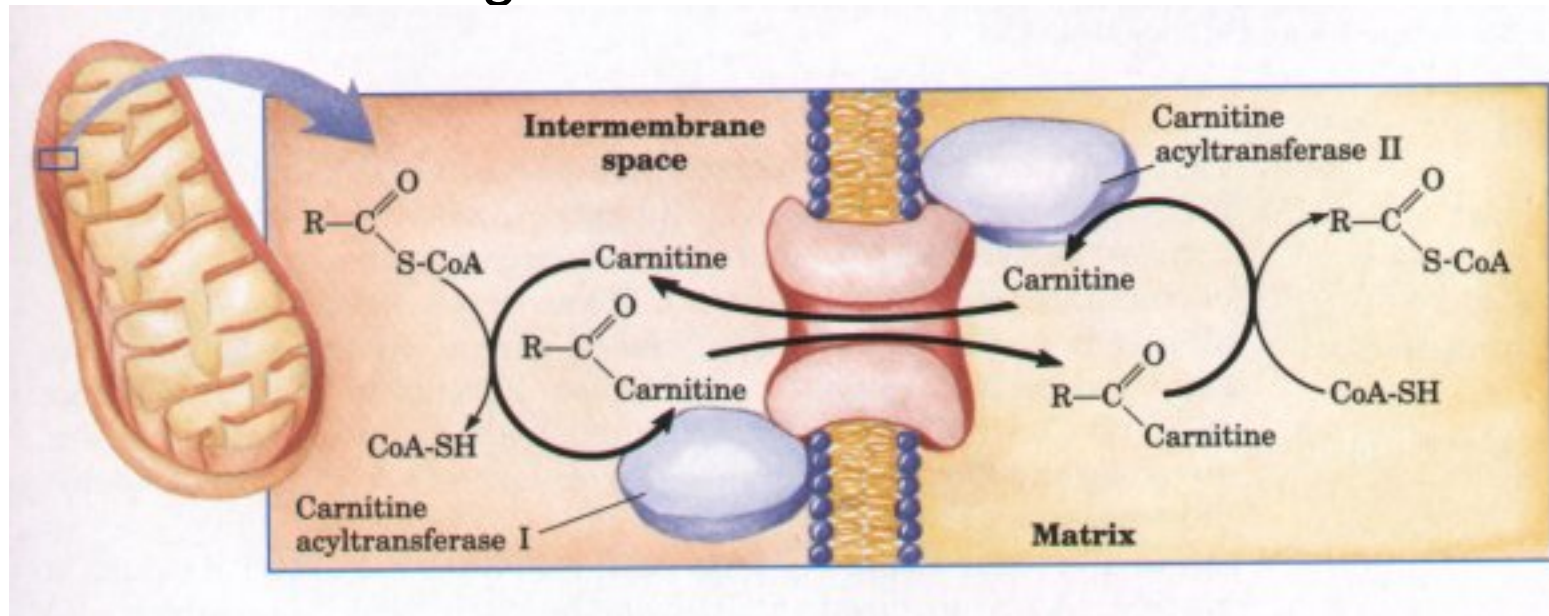
- El proceso se denomina  $\beta$  oxidación de ac. grasos, que se realiza en la matriz mitocondrial.

- La proximidad de esta reacción con la cadena respiratoria facilita la transferencia de equivalentes reductores que finalmente dan lugar a la producción de ATP por fosforilación oxidativa.





√ Para que se pueda oxidar un ácido graso antes se debe activar e ingresar al interior de la mitocondria.



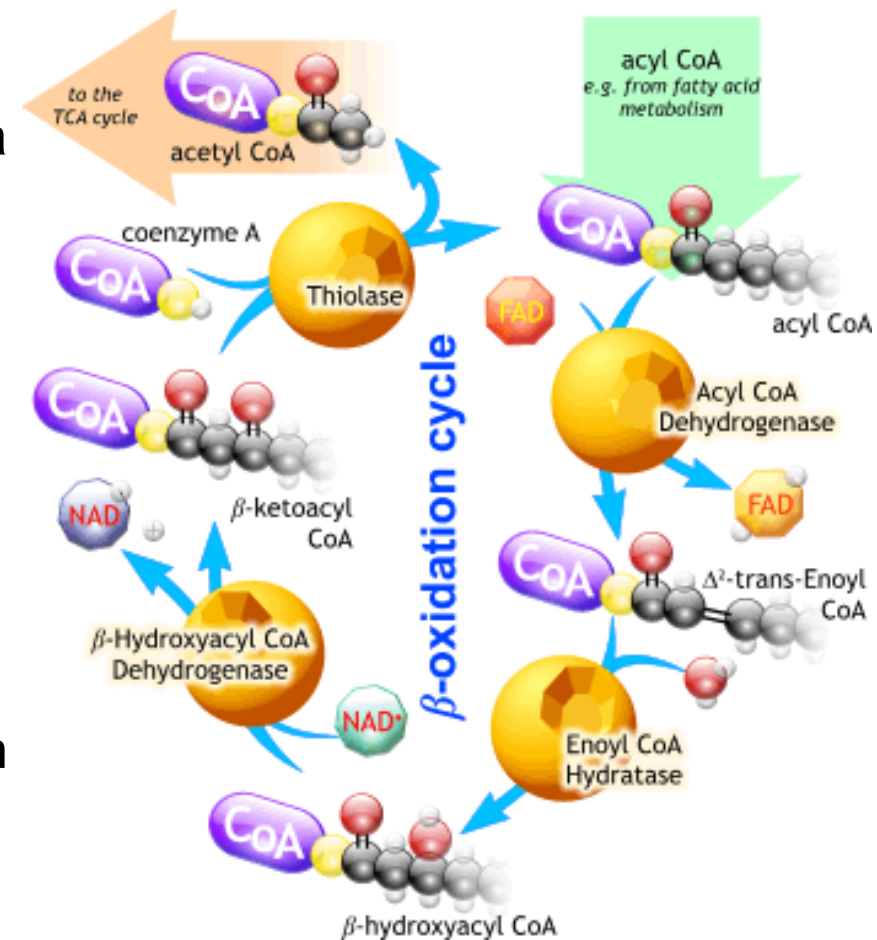
- Como la membrana interna de estas organelas es impermeable a acil-CoA, es necesario la existencia de un mecanismo de transferencia a la matriz.
- El acilo de la acilCoA es transferido a la carnitina o  $\beta$  hidroxil trimetilamonio-butirato, compuesto que se sintetiza en hígado y riñón a partir de lisina.
- El sistema comprende dos enzimas, la carnitinaaciltransferasa I ubicada en la cara externa de la membrana mitocondrial interna y la carnitina aciltransferasa II colocada en la faz de la membrana que da a la matriz.



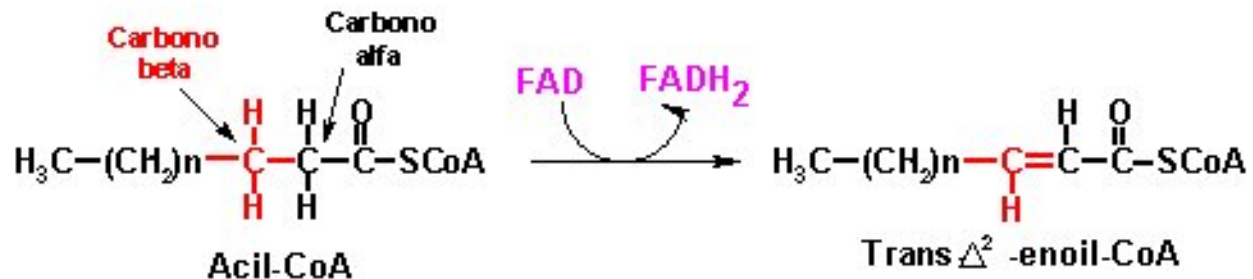
- El ester acilcarnitina atraviesa la membrana interna y una vez en la matriz, transfiere el acilo a la CoASH para regenerar acil-ScoA. Esta reacción es catalizada por la carnitina aciltransferasa II
- En la membrana interna existe un translocador que introduce acilcarnitina en la matriz mitocondrial y expulsa carnitina hacia el citosol.

- La acilCoA inicia en la matriz mitocondrial el proceso de oxidación.
- Este proceso comprende cuatro reacciones que producen liberación de acetilSCoA y el acortamiento en dos carbonos de la cadena acilo.
- Los ciclos se repiten tantas veces como sea necesario para reducir toda la cadena a segmentos de dos carbonos.

- ✓ Oxidación
- ✓ Hidratación
- ✓ 2° oxidación
- ✓ Ruptura de la cadena y liberación de acetilCoA.

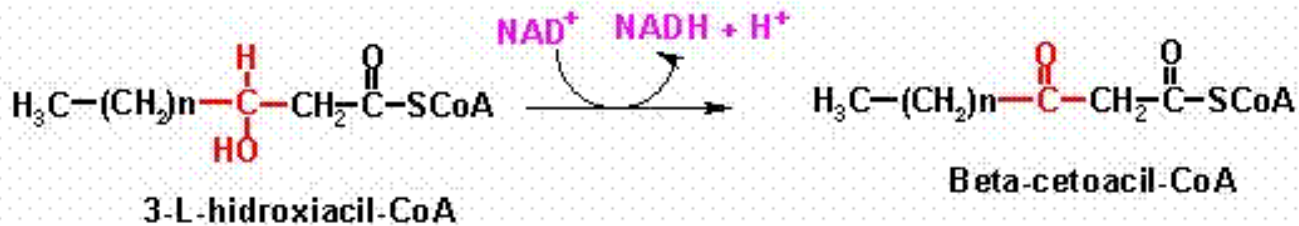


**Primera oxidación:** La acil-coenzima A pierde dos hidrógenos en los carbonos  $\alpha$  y  $\beta$  catalizada por la acilCoAdeshidrogenasa, que utiliza FAD como aceptor de los hidrógenos. Se forma un derivado acil-CoA  $\alpha$  - $\beta$  insaturado de configuración trans.



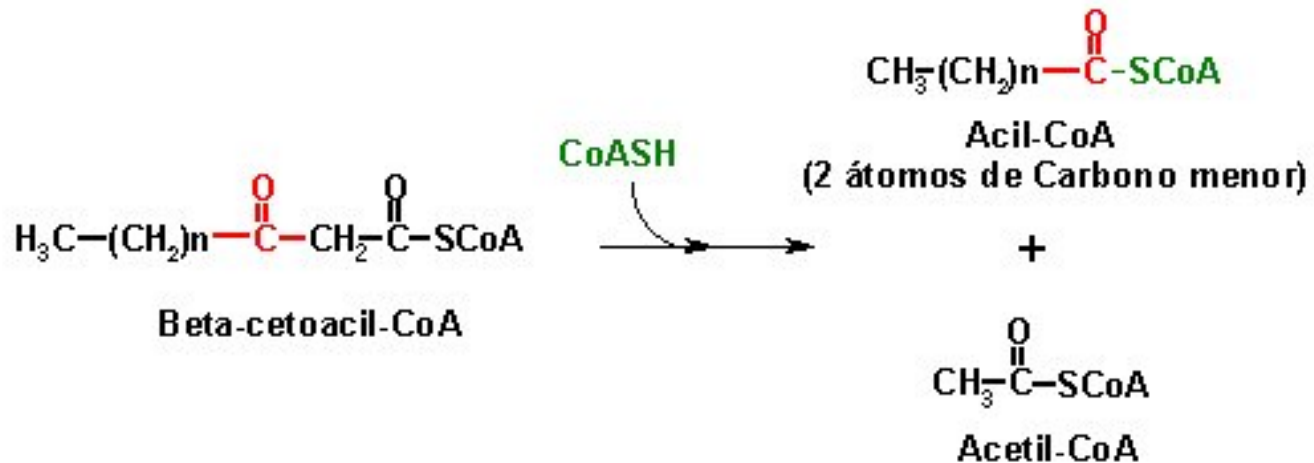
**2- Hidratación:** se agrega agua para saturar el doble enlace y formar  $\beta$  hidroxil-acil-CoA. La reacción es catalizada por la enoil-hidratasa, también llamada crotonasa.

**3- Segunda oxidación:** el  $\beta$  hidroxil-acil-CoA sufre una nueva deshidrogenación en el carbono  $\beta$  para formar el correspondiente  $\beta$ -cetoacil-CoA. La  $\beta$ -hidroxil-acil-CoA dehidrogenasa es la enzima responsable de esta reacción actuando como aceptor de hidrógenos el NAD.



## 4- Ruptura de la cadena y liberación de acetilCoA:

el  $\beta$ -cetoacil-CoA es escindido a nivel de la unión entre el carbono  $\alpha$  y  $\beta$  por acción de la tiolasa. La reacción necesita de otra molécula de CoA. Los productos formados son acetil-CoA y un acil CoA de dos carbonos menos que el ac. graso inicial.

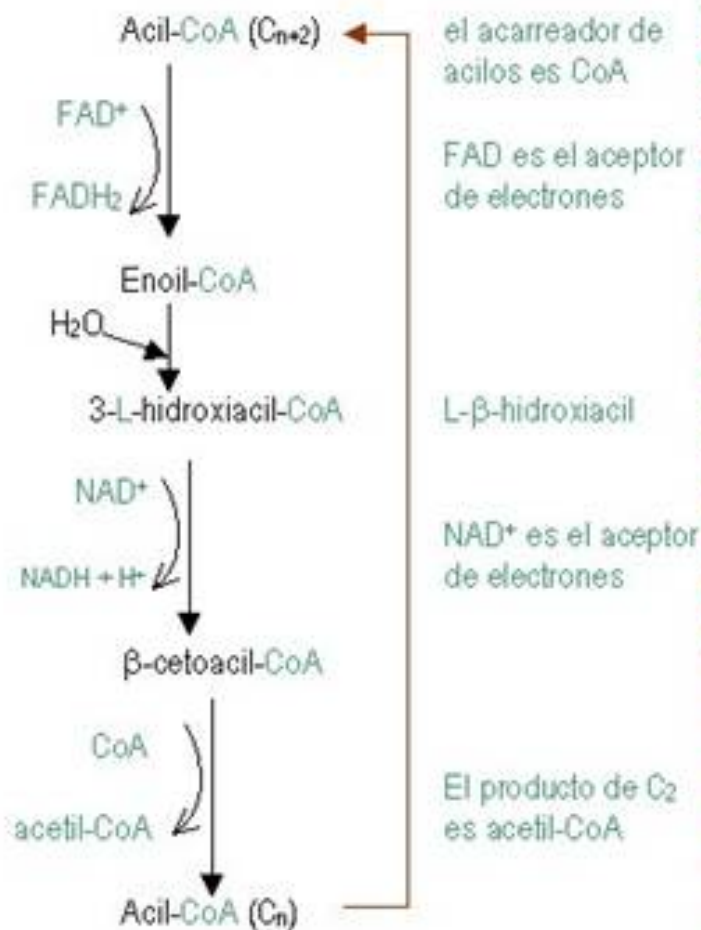


- El ciclo de oxidación se repite con el acil-CoA hasta degradarlo completamente a acetatos activos.
- Así, la  $\beta$  oxidación de un ácido de ocho carbonos (ac. caprílico) da lugar a la formación final de cuatro acetil-CoA y requiere tres vueltas de esta secuencia metabólica.
- Un ac. graso como el palmitato de 16 carbonos, es degradado en 8 acetatos activos después de 7 ciclos de  $\beta$ oxidación.
- Los acetil-CoA generados en la degradación oxidativa de ac. grasos pueden ingresar al ciclo del ac. cítrico para su oxidación final a  $\text{CO}_2$  y  $\text{H}_2\text{O}$ .

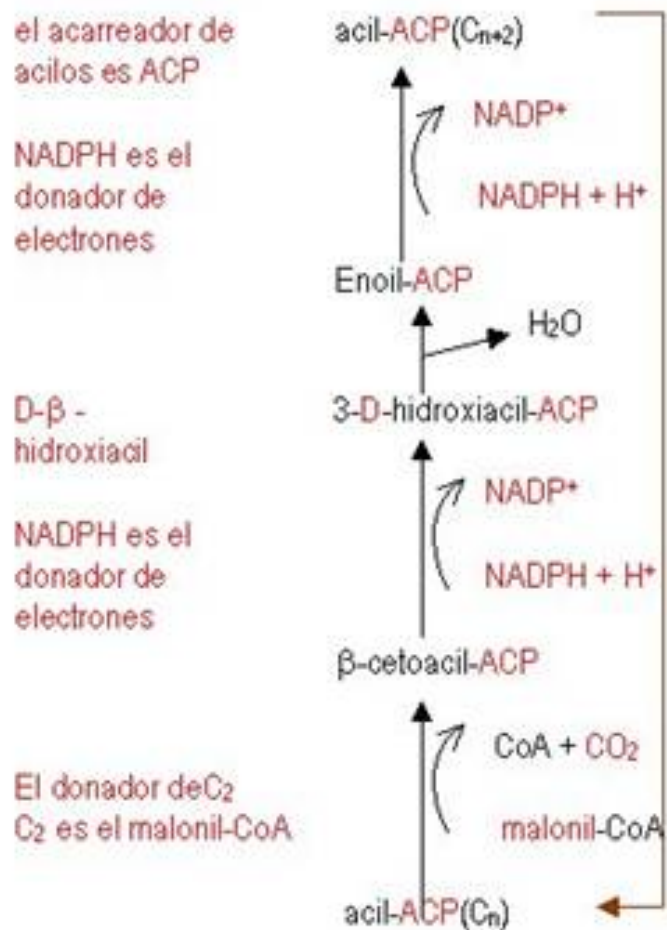
## **Balance energético de la oxidación de ac. grasos.**

- Durante un ciclo de  $\beta$  oxidación hay dos etapas (1 y 3) en las cuales se transfieren hidrógenos; en la 1 el aceptor es FAD; en la 3 es NAD.
- El transporte de un par de electrones en la cadena respiratoria produce, por fosforilación oxidativa, dos uniones de alta energía en el primer caso y tres en el segundo.
- Para un ácido graso como el caprílico (8) que realiza tres vueltas en el circuito para su completa degradación a acetilCoA, la producción de ATP es de 15 moles por mol de ácido (5x3).
- Como se utilizan dos uniones de alta energía en la activación inicial, el balance es de  $15-2=13$  moles de ATP.
- A su vez se han formado cuatro moles de acetilCoA que pueden seguir el camino de oxidación total en el ciclo de ac cítrico.
- Cada acetato activo produce, en el ciclo de Krebs 12 ATP. Por lo tanto en total el ac caprílico generara 61 moles de ATP.
- Asignando a la hidrólisis de una unión P del ATP una energía libre de 7,3kcal/mol, el total de la energía retenida en el ac. caprílico será de 445,3kcal/mol.
- En órganos como el hígado, corazón, músculo esquelético en reposo, la oxidación total de ácidos grasos provee mas del 50% de los requerimientos energéticos

## $\beta$ oxidación Mitocondria

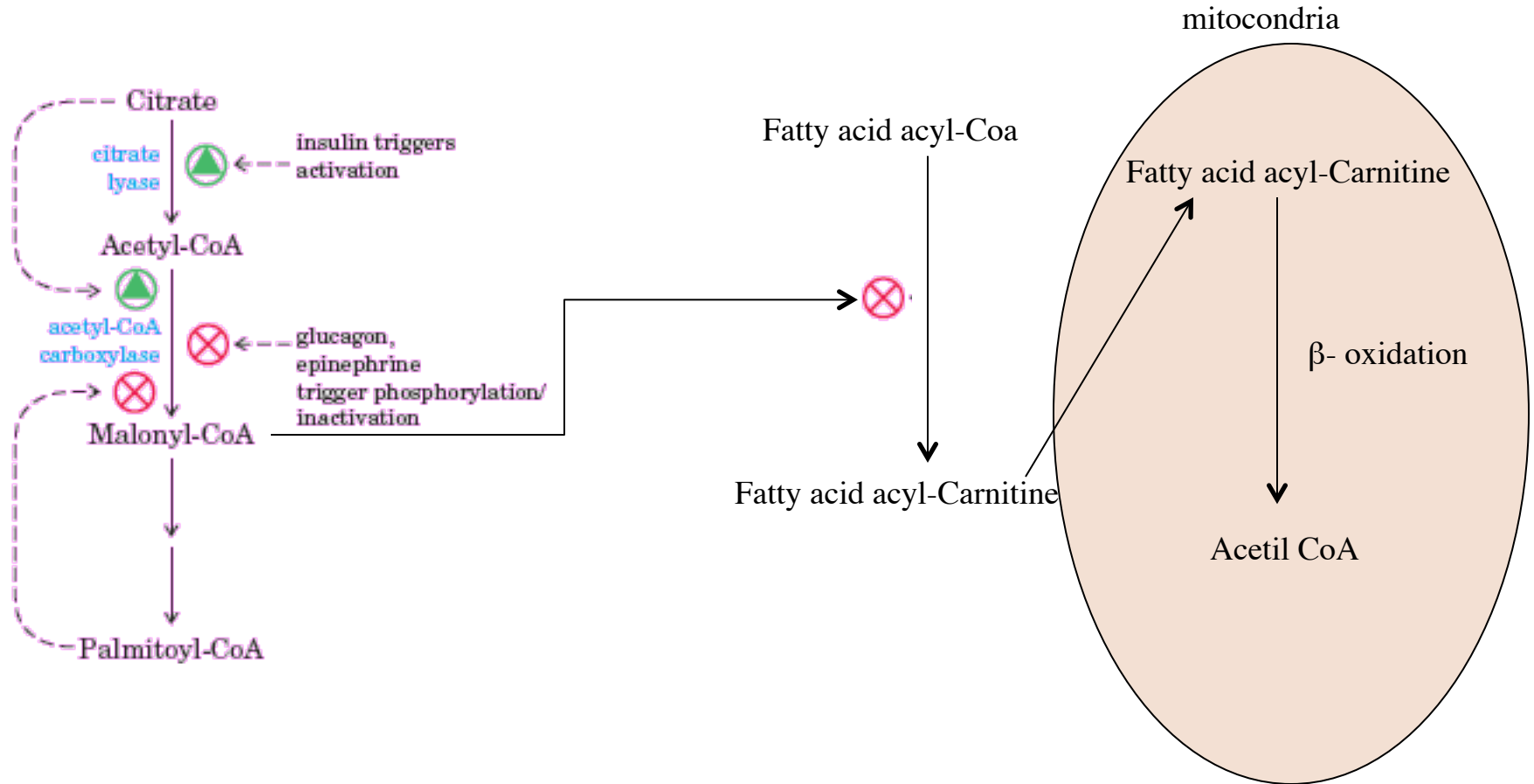


## Biosíntesis de ácidos grasos Citoplasma

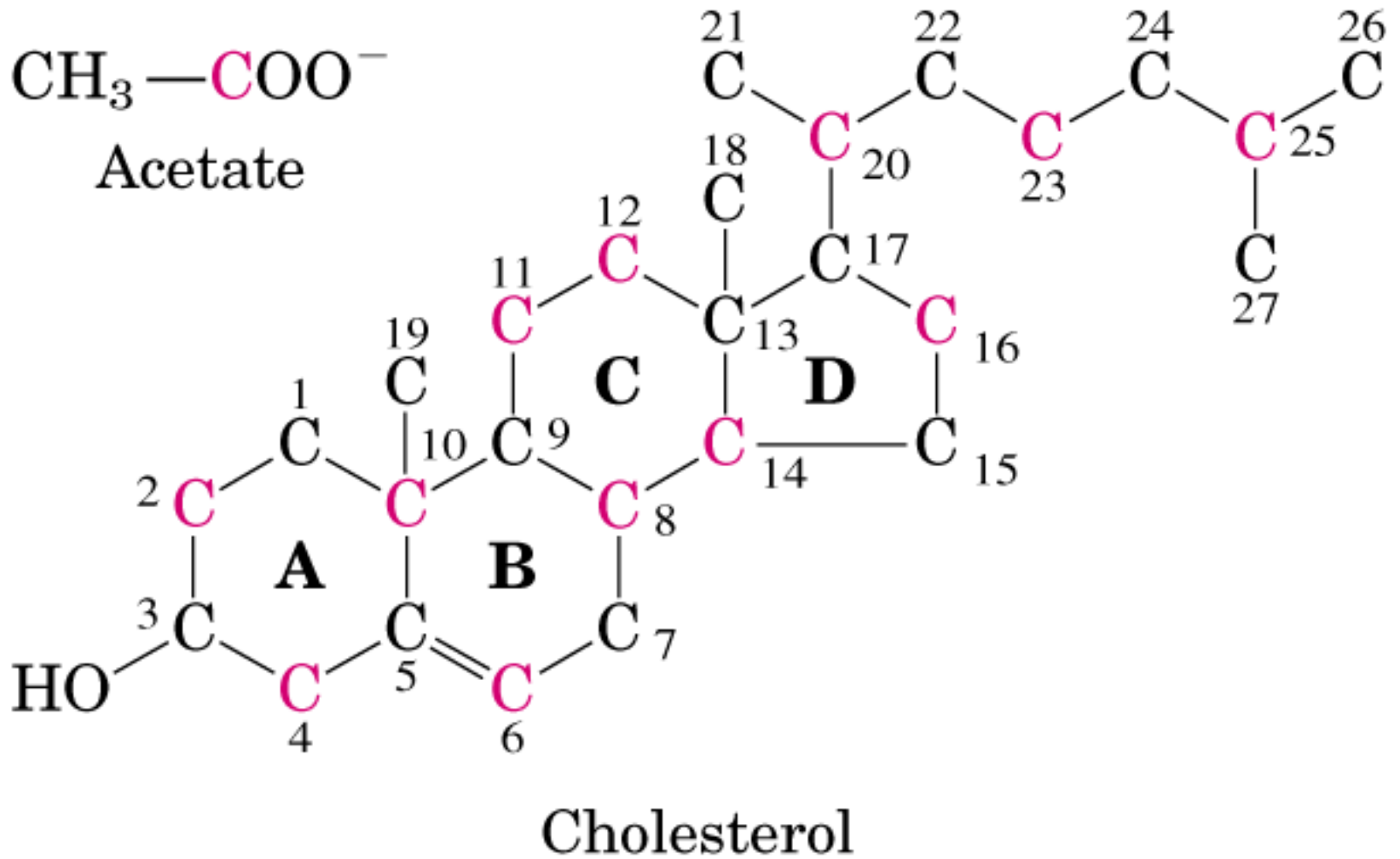




# Regulación entre la síntesis y degradación de ácidos grasos

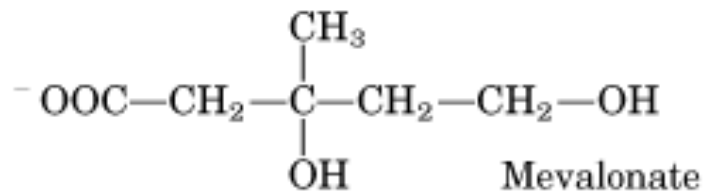


# Síntesis de colesterol

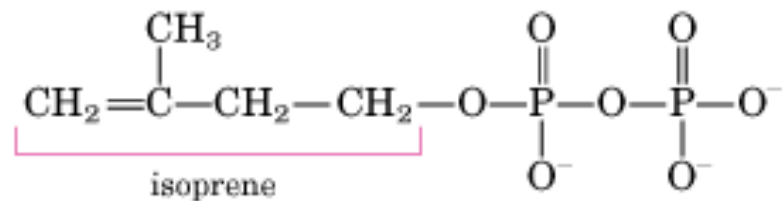


3 CH<sub>3</sub>-COO<sup>-</sup> Acetate

① ↓

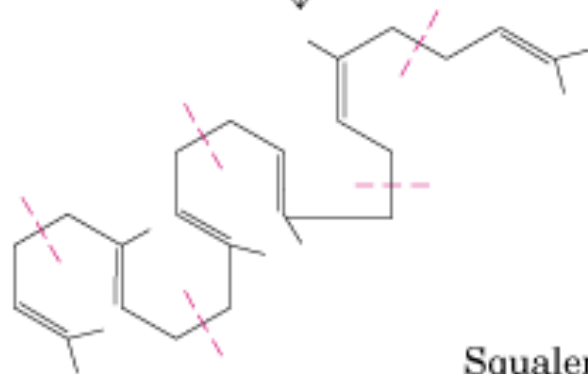


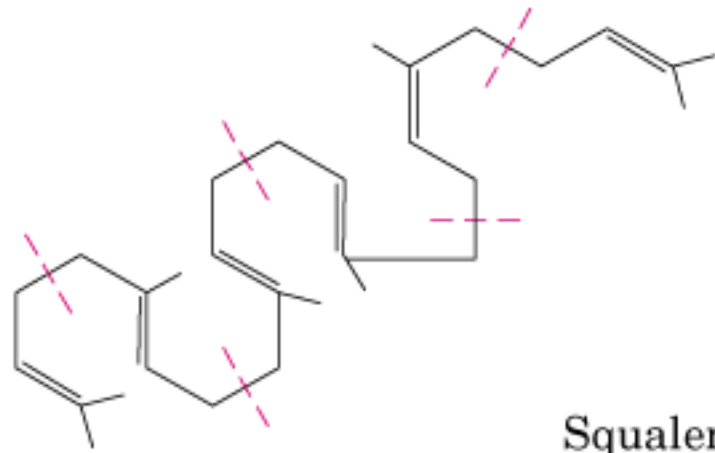
② ↓



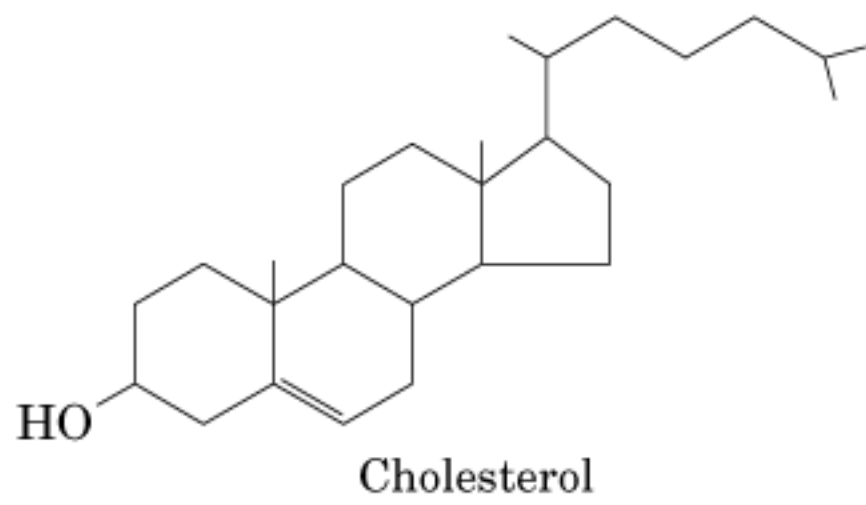
Activated isoprene

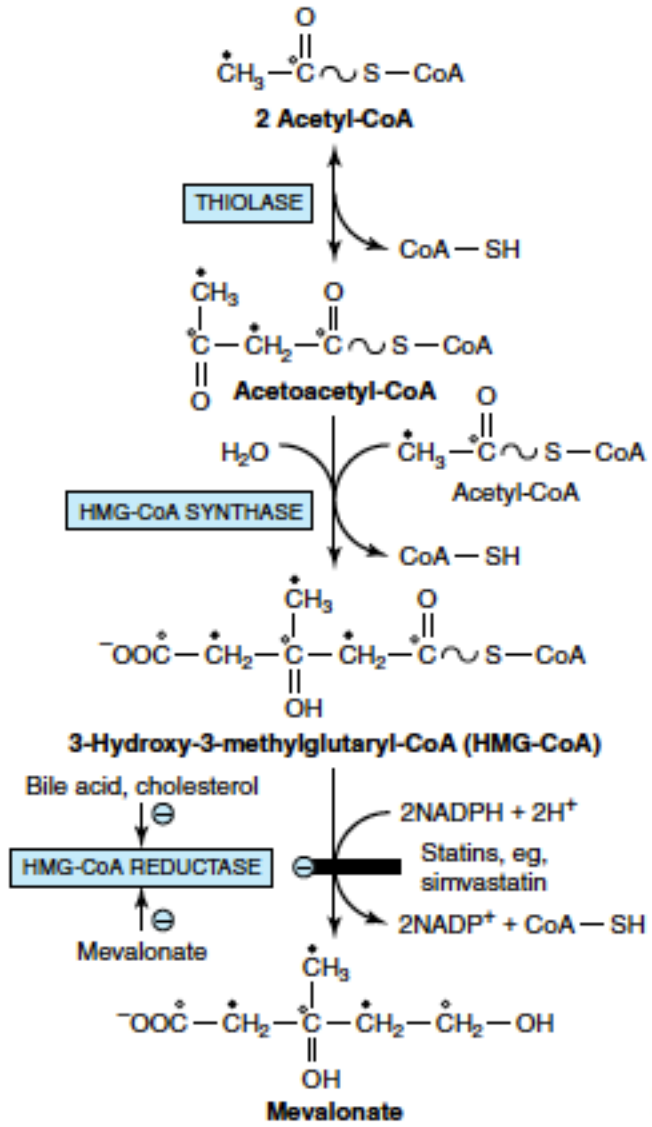
③ ↓



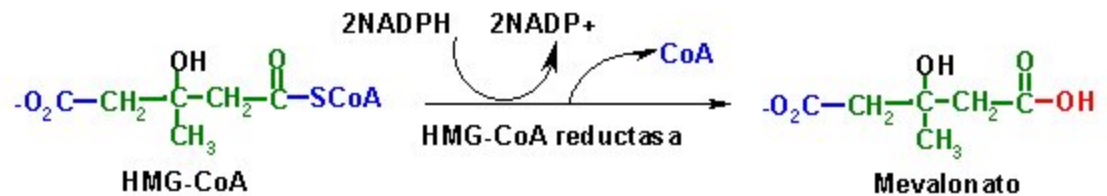


④ ↓

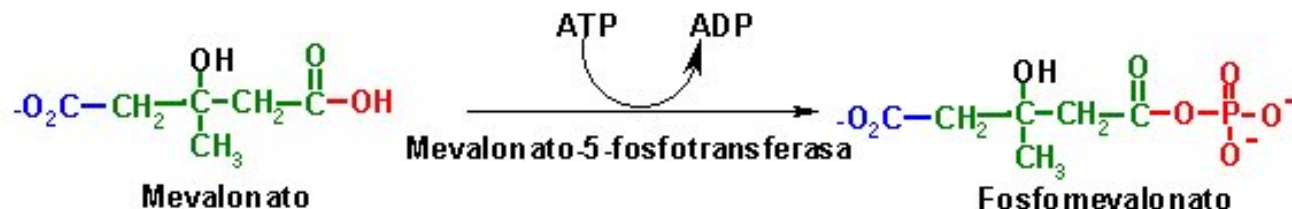




1.- Transformación de HMG-CoA en mevalonato (reacción catalizada por la HMG-CoA reductasa, con liberación de CoA y oxidación de dos moléculas de NADPH). El grupo tioéster de HMG-CoA es reducido a un alcohol. Esta enzima es el paso limitante en la síntesis del colesterol.



2.- Transformación del mevalonato en fosfomevalonato (reacción catalizada por la mevalonato-5-fosfotransferasa, con hidrólisis de un ATP). El nuevo grupo OH es fosforilado.



3.- Transformación del fosfomevalonato en 5-fosfomevalonato (reacción catalizada por la fosfomevalonato cinasa, con hidrólisis de un ATP). El grupo fosfato es convertido en pirofosfato

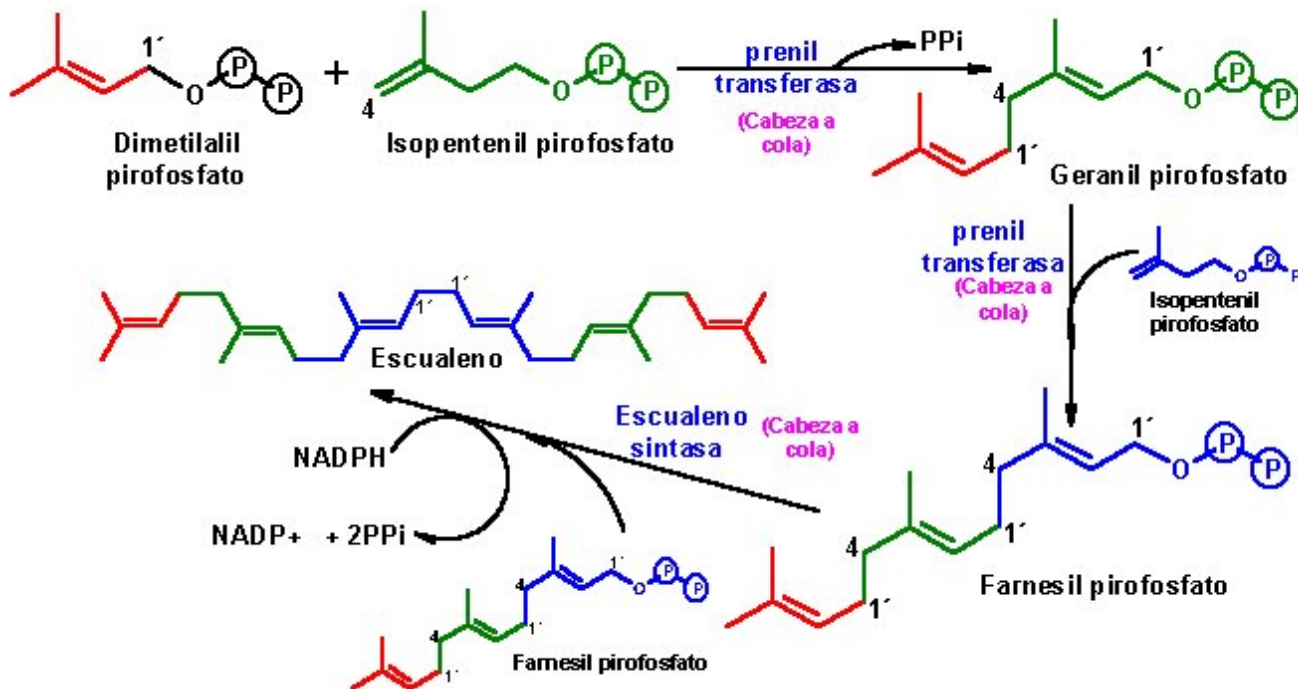


4.- Transformación del 5-fosfomevalonato en isopentenil pirofosfato (reacción catalizada por la pirofosfomevalonato descarboxilasa, con hidrólisis de un ATP y liberación de CO<sub>2</sub>). La molécula es descarboxilada y el alcohol resultante es deshidratado.



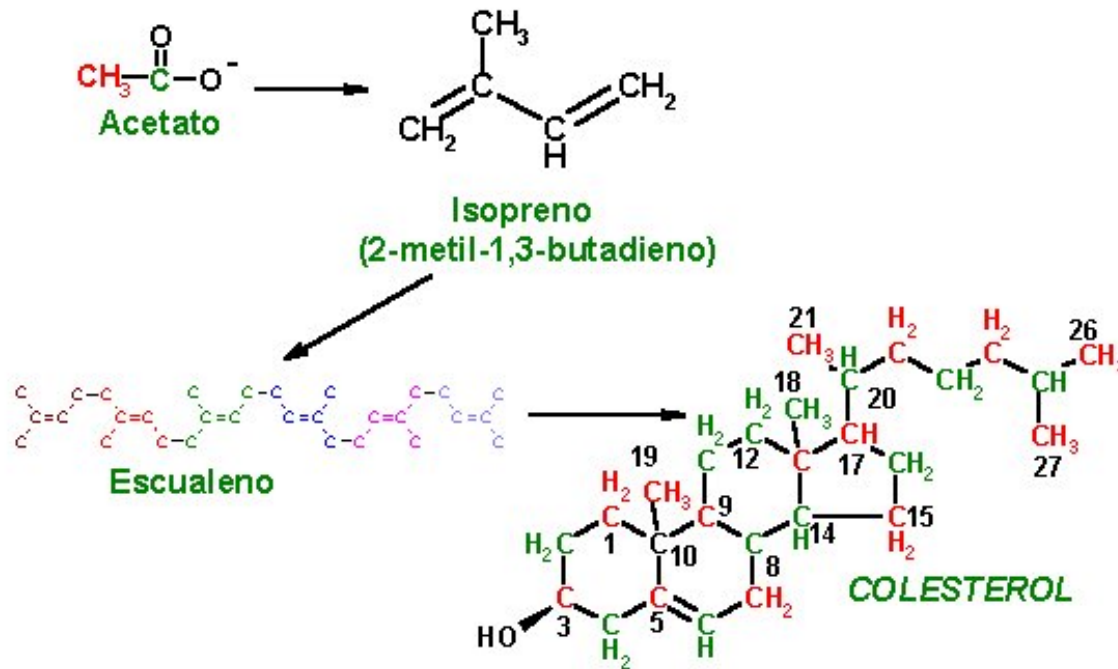
El escualeno se forma a partir de la condensación de cuatro unidades de isopentenil pirofosfato y dos de dimetilalil pirofosfato. Formando el precursor lineal (C30) del colesterol. El proceso ocurre en tres reacciones catalizadas por dos enzimas.

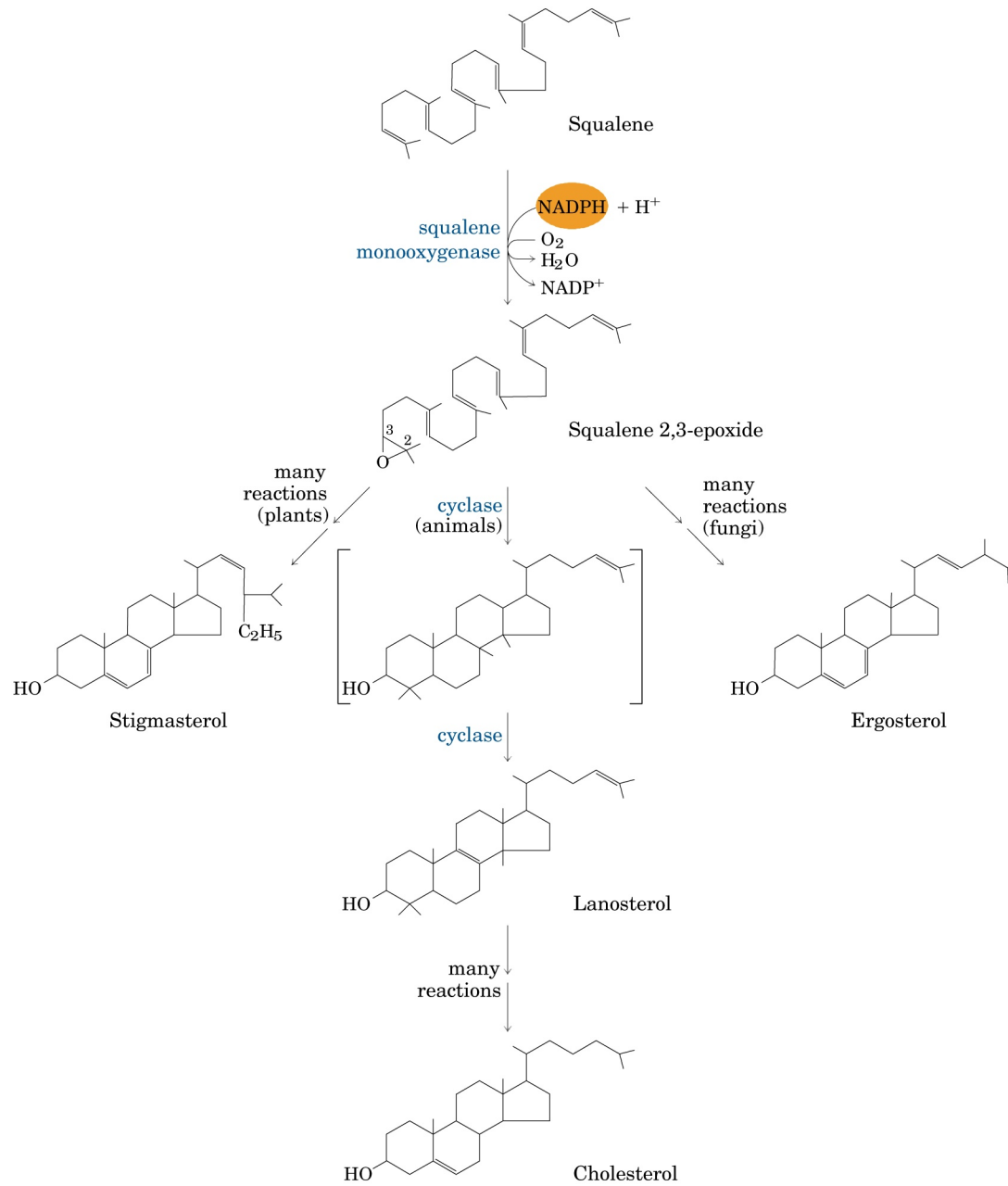
- 1.- La prenil transferasa (farnesil pirofosfato sintasa) cataliza la condensación de dimetilalil pirofosfato e isopentenil pirofosfato para dar geranil pirofosfato (en reacción cabeza-cola).
- 2.- La misma enzima cataliza la condensación del geranil pirofosfato e isopentenil pirofosfato para dar farnesil pirofosfato (en reacción cabeza-cola).
- 3.- La escualeno sintasa condensa dos farnesil pirofosfato para formar escualeno (en reacción cabeza-cola).

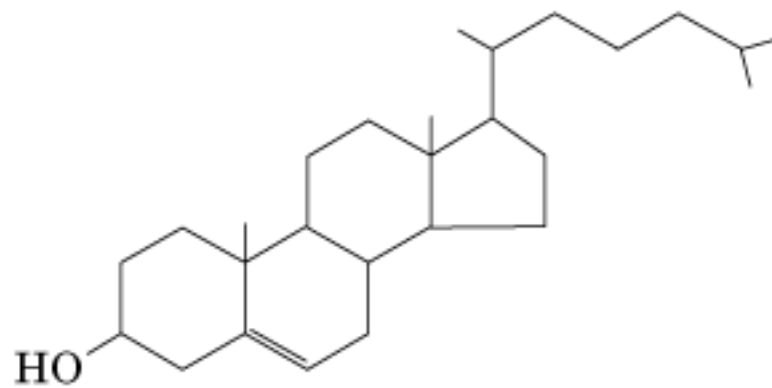




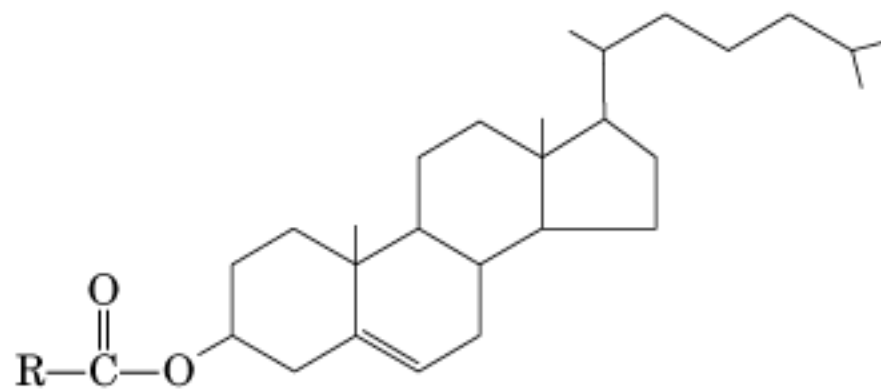
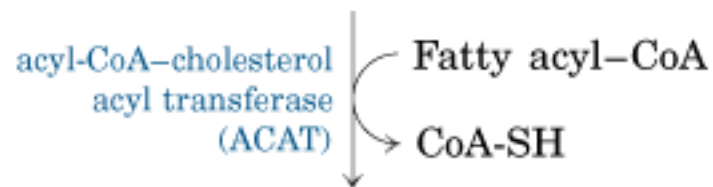
- 1.- La escualeno epoxidasa cataliza la oxidación del escualeno para formar 2,3-oxido escualeno que es un epóxido.
  - 2.- La escualeno oxidociclasa convierte el epóxido a lanosterol, que es el esteroide precursor del colesterol.
- La transformación del lanosterol a colesterol es un proceso de 19 pasos que todavía no ha sido explorado a detalle. Este proceso incluye una oxidación y la pérdida de tres grupos metilo, el primero se libera como formato y los otros dos como CO<sub>2</sub>.



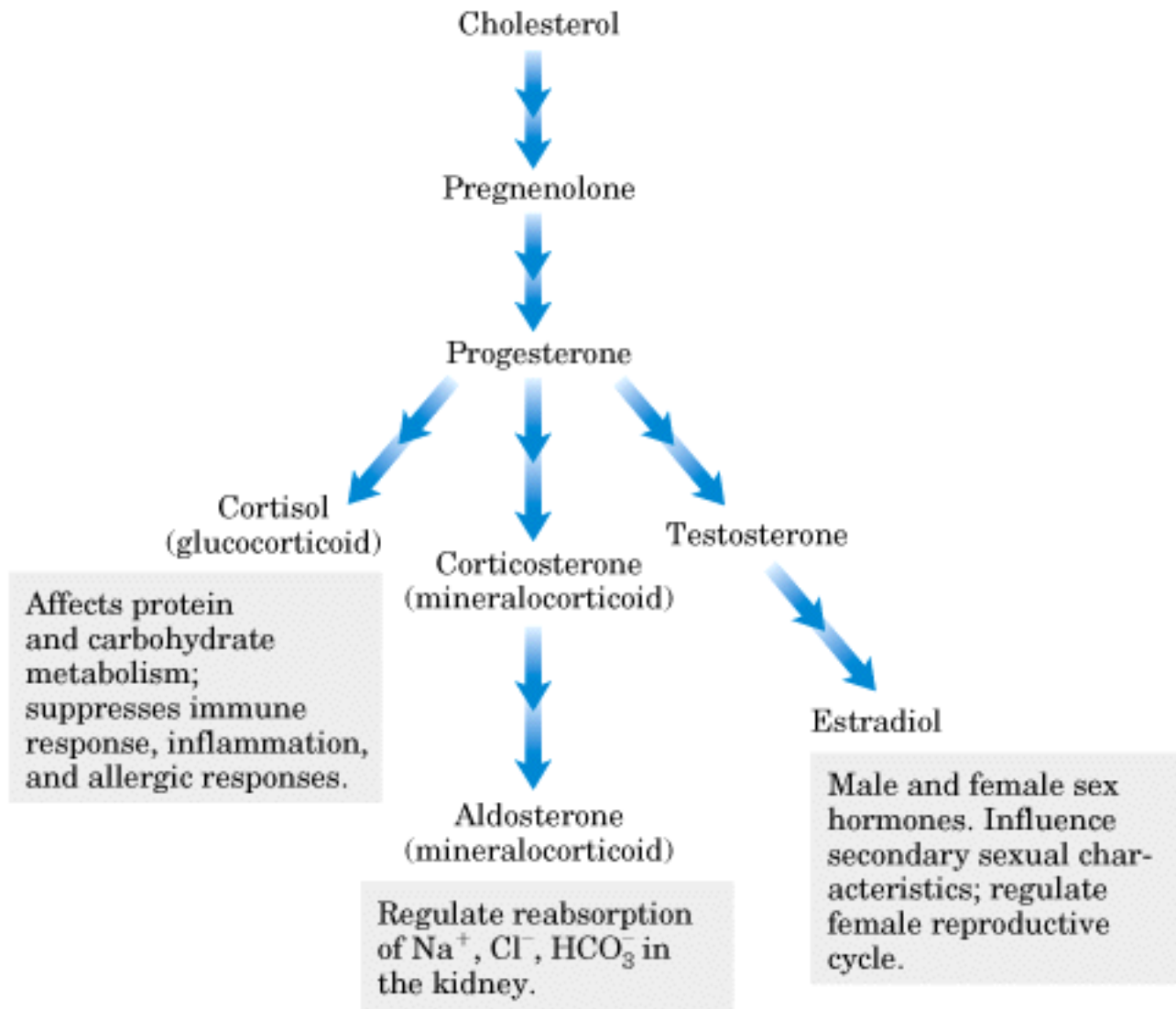




Cholesterol



Cholesteryl ester



# Catabolismo y excreción de colesterol

- Nuestro organismo no posee las enzimas necesarias para degradar el ciclopentanoperhidrofenantreno, de modo que es excretado intacto a través del hígado.
- El colesterol se excreta como tal pero también es transformado en ac. biliares en hígado y liberado hacia el intestino.
- En intestino en parte son reabsorbidos estos compuestos y vuelven al hígado.
- Los compuestos que no se reabsorben son transformados por bacterias intestinales.