

METABOLISMO DE LIPIDOS I

QUIMICA BIOLOGICA
FCEN 2019

•Metabolismo de lípidos

Biosíntesis de ácidos grasos y triacilglicerolos.
Catabolismo de ácidos grasos; beta-oxidación.
Balance energético de los lípidos.

¿Cómo actúan los lípidos?

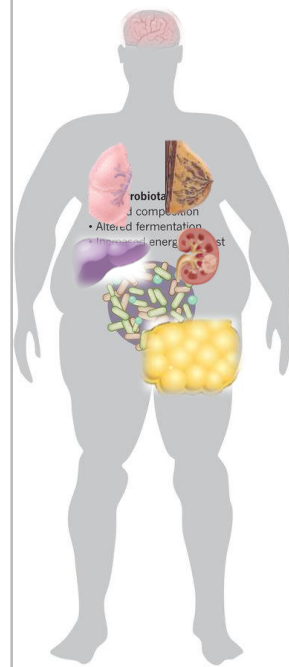
- Pigmentos (retinal)
- Cofactores (vitaminas)
- Detergentes (ácidos biliares)
- Transportadores (dolicol)
- Hormonas (derivados de vit.D y hormonas sexuales)
- Mensajeros celulares (Icosanoides)
- Componentes de membrana (colesterol y FLs)

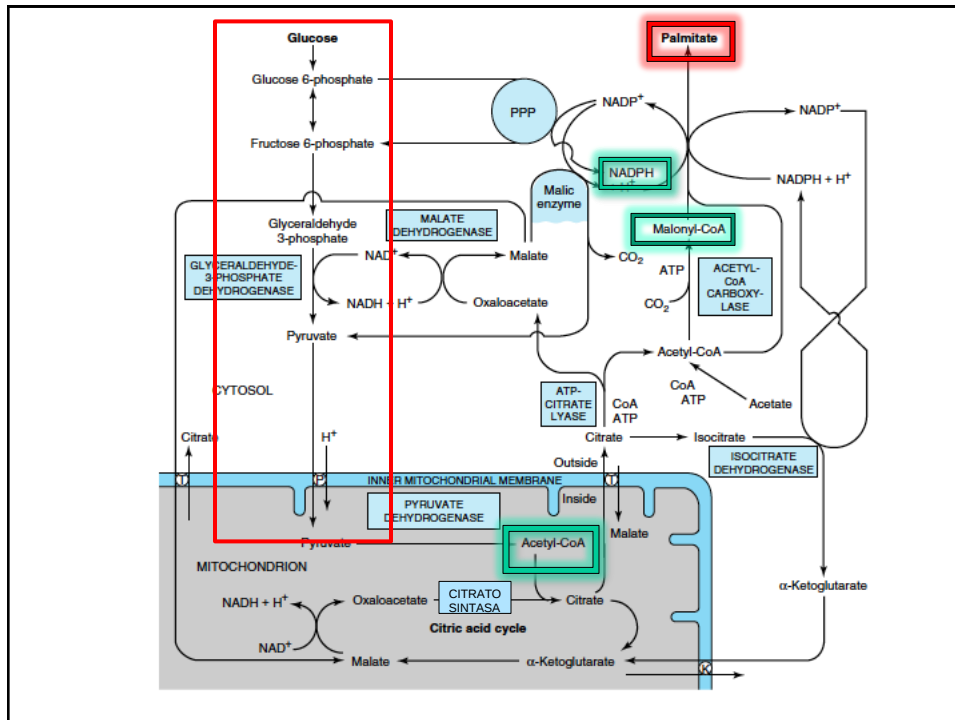
Síntesis “*de novo*” de ácidos grasos se produce en:

•Hígado, Riñón, Cerebro, Tejido adiposo, Pulmón, Glándula mamaria

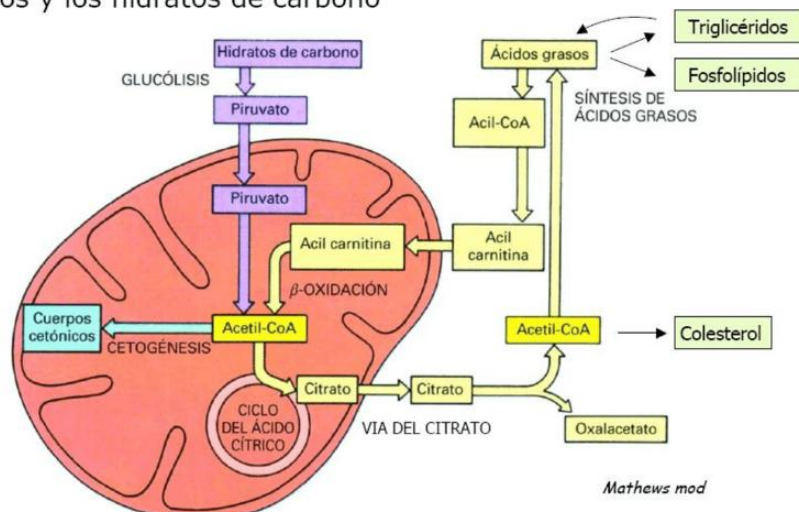
•Substrato: AcetilcoA

•Producto: palmitato (C16)

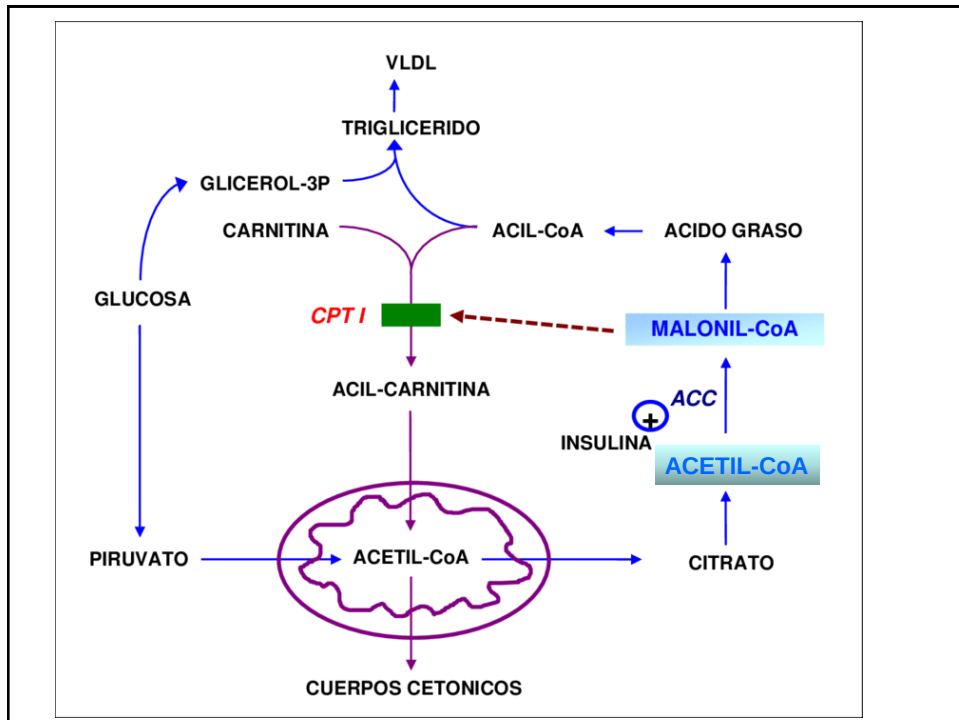




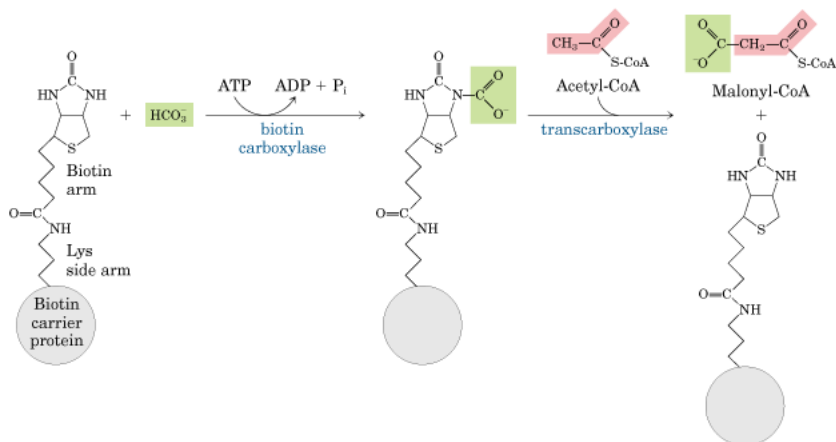
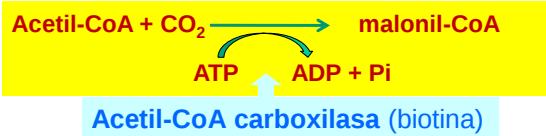
El acetil-CoA es un intermediario clave en el metabolismo de los lípidos y los hidratos de carbono



Mathews mod



1- Etapa en la síntesis de ácidos grasos



Biosíntesis de ácidos grasos (palmítico) Características generales

La biosíntesis de ácidos grasos (lipogénesis) de **hasta 16 átomos de C** tiene lugar en el **CITOSOL**

Es muy activa en hígado, glándula mamaria en lactancia, tejido adiposo

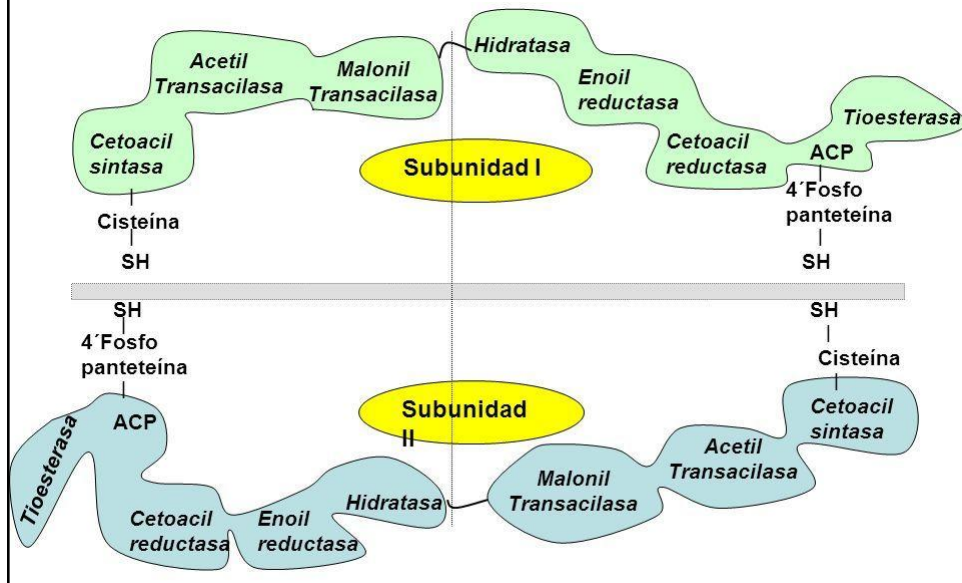
Es un proceso endergónico: Utiliza **ATP**

Consume equivalentes de reducción : **NADPH**
(de Vía de las Pentosas)

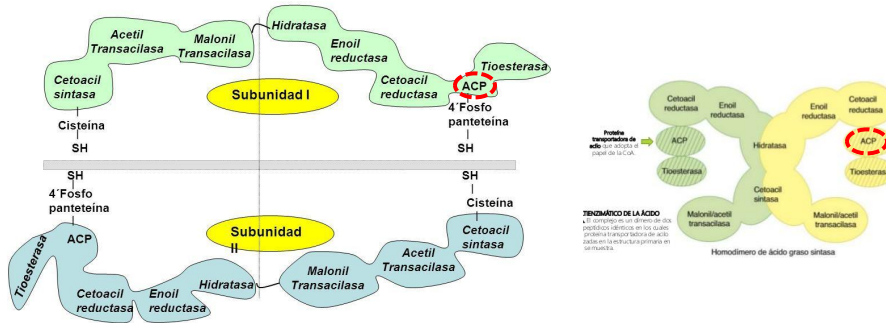
Comienza a sintetizarse **a partir del C 16 y finaliza en C1**

Interviene un complejo multienzimático: **Acido graso sintasa**

El complejo multienzimático ácido graso sintasa



El complejo multienzimático ácido graso sintasa

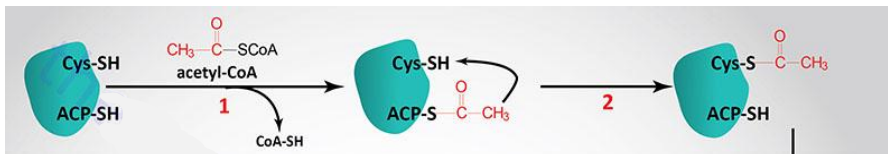


Consta de dos subunidades idénticas que funcionan en estrecha relación.

Cada subunidad es una proteína multifuncional con 7 enzimas y 1 transportador de restos acilo (**ACP**).

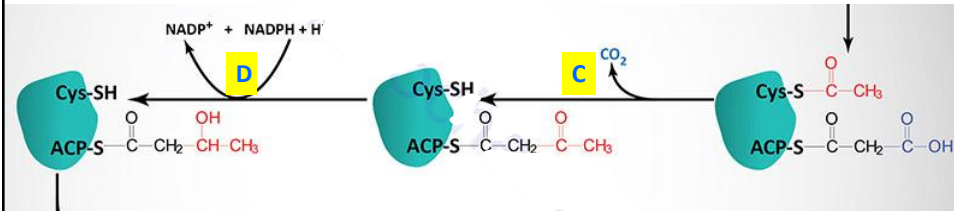
Síntesis de ácidos grasos - Etapa por etapa.

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



Síntesis de ácidos grasos - Etapa por etapa.

B- Transferencia de malonilo. La malonil-CoA ingresa por dominio 1. Por la **maloniltransferasa o malonil-CoA ACP transacilasa**, el grupo malonilo es transferido al SH de la fosfopanteteína de ACP

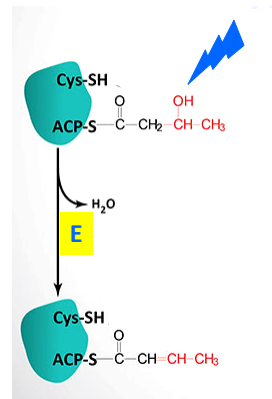


C- Condensación. El **carboxilo libre** del grupo malonilo se separa como **CO₂**. Se produce la unión del **resto acetilo** en la posición que ocupaba el carboxilo. Esta etapa la cataliza la enzima **cetoacilsintetasa** (o β-cetoacil-ACP-sintasa).

D- Reducción. El aceto-acetil PTA recibe **dos hidrógenos** del **NADPH** para formar 3- hidroxibutiril ACP en una reacción catalizada por la **3-cetoacilreductasa** (β-cetoacil-ACP reductasa)

E- Deshidratación:

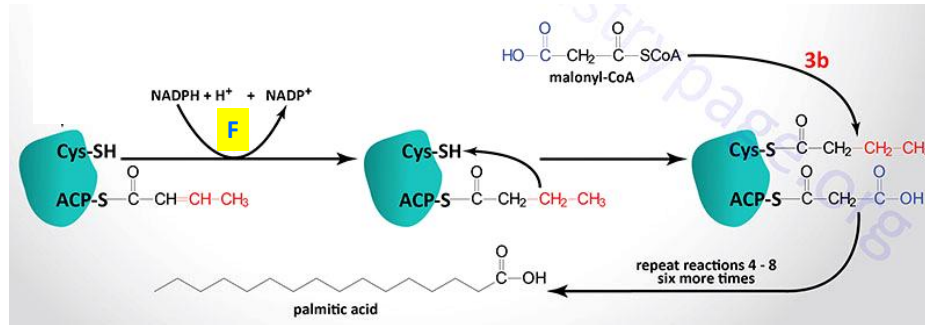
El 3 hidroxibutiril PTA pierde una molécula de agua en una reacción catalizada por la **3 hidroxibutiril dehidratasa**, formando un acilo insaturado entre los carbonos 2 y 3.



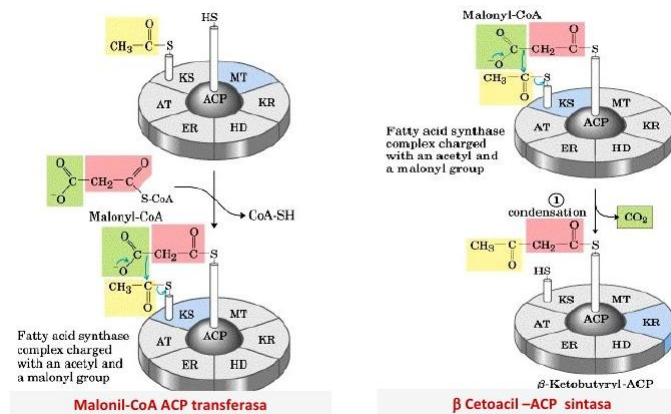
F- Reducción (segunda).

El compuesto no saturado es hidrogenado por la **enoi ACP reductasa**, que utiliza **NADPH** como donante de hidrógenos. Se forma butiril- ACP.

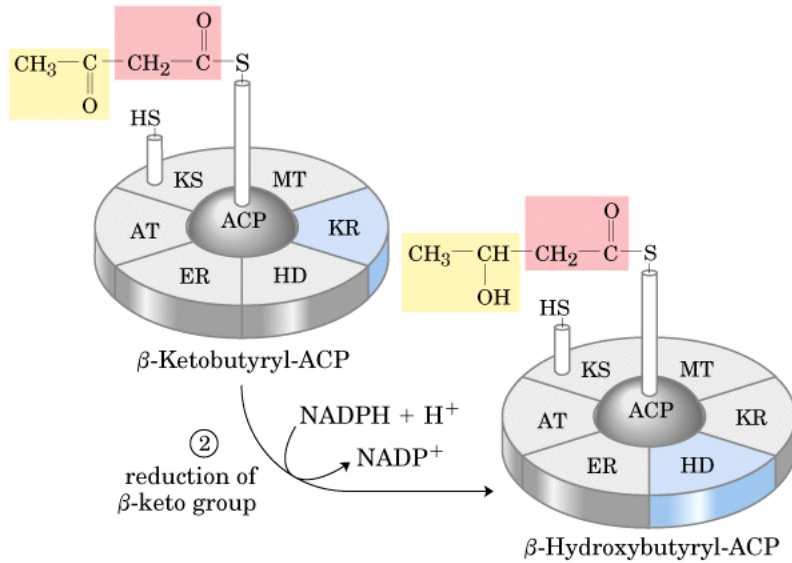
Se forma un **acilo saturado de 4 C** que es transferido a la enzima condensante de la subunidad opuesta, iniciando de nuevo el ciclo



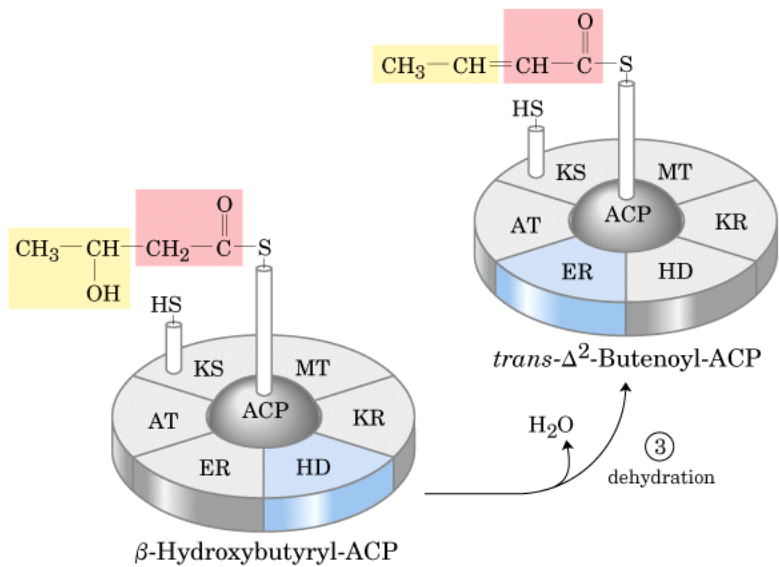
Síntesis de Ácidos grasos - CONDENSACIÓN



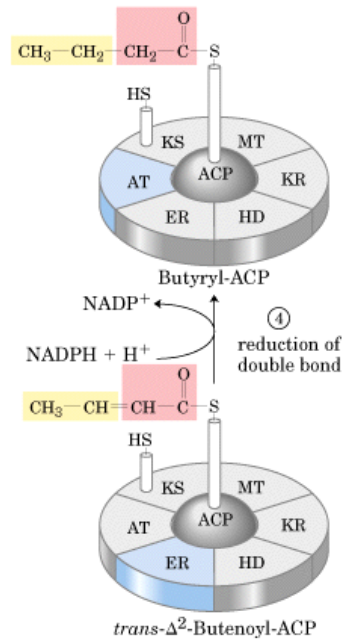
Síntesis de Ácidos grasos - REDUCCIÓN



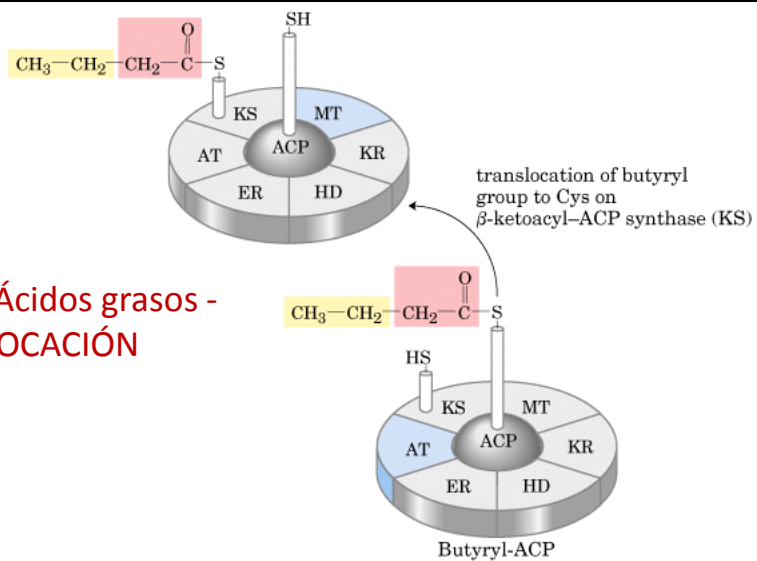
Síntesis de Ácidos grasos - DESHIDRATACIÓN



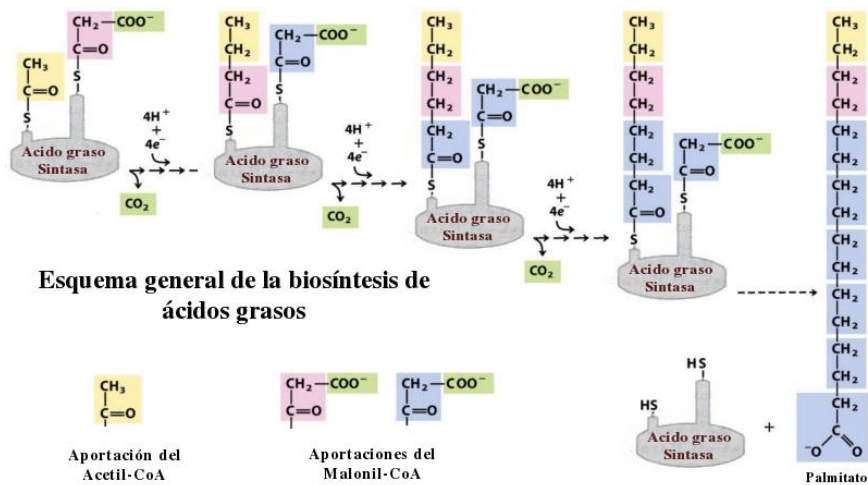
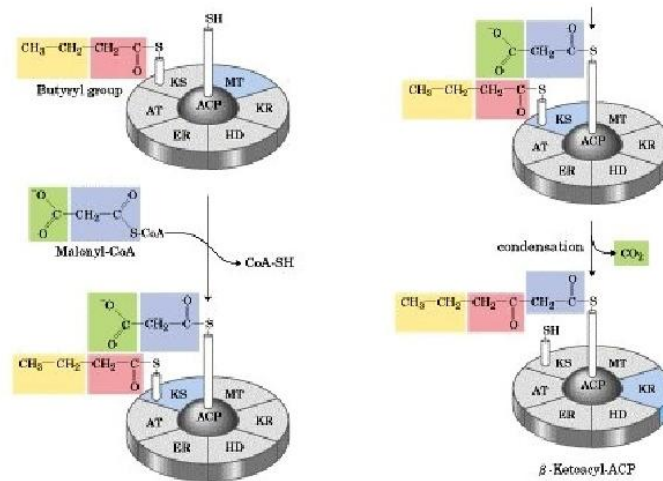
Síntesis de Ácidos grasos – REDUCCIÓN (SATURACIÓN)



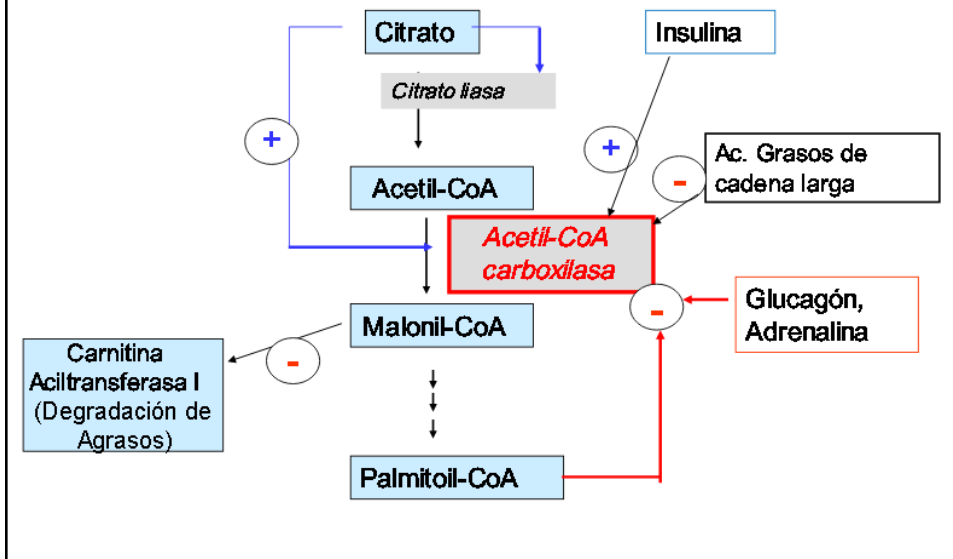
Síntesis de Ácidos grasos - TRASLOCACIÓN



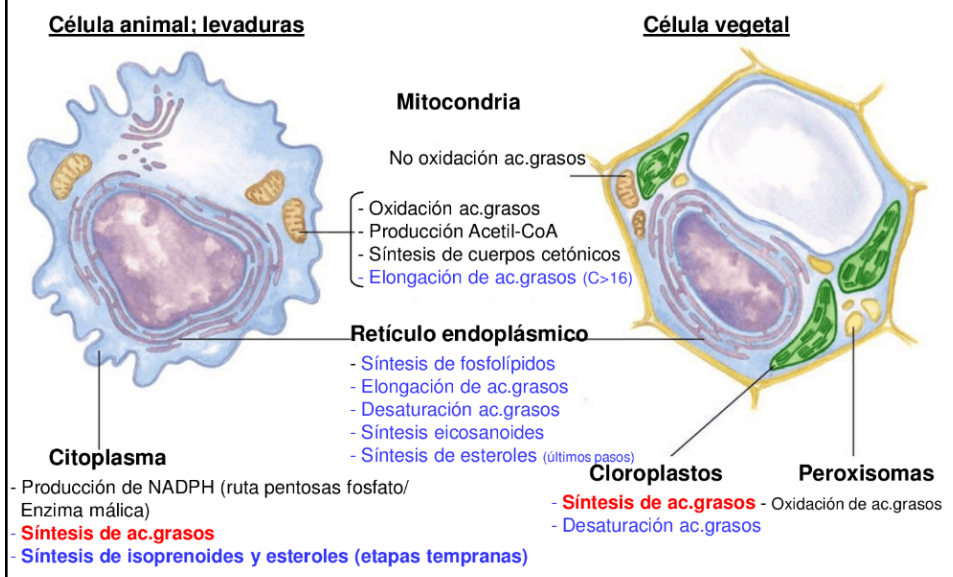
Síntesis de Ácidos grasos – REINICIO DEL CICLO-



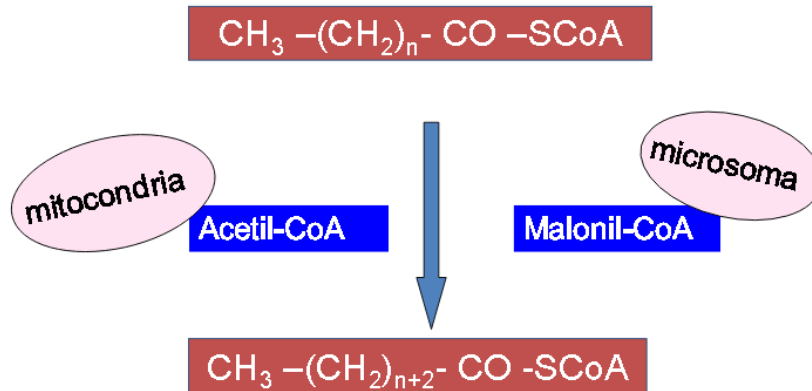
REGULACION DE LA BIOSINTESIS de Ac. GRASOS



La síntesis de ac.grasos ocurre en el citoplasma de la célula animal

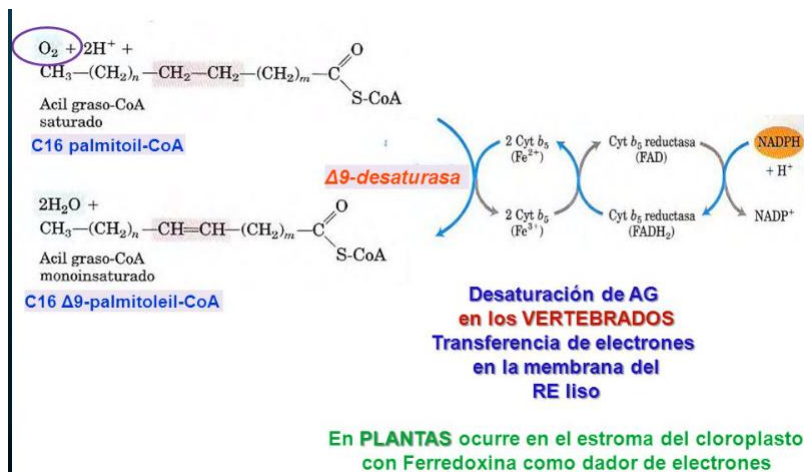


Elongación de los Ácidos Grasos (más de 16 C)



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.

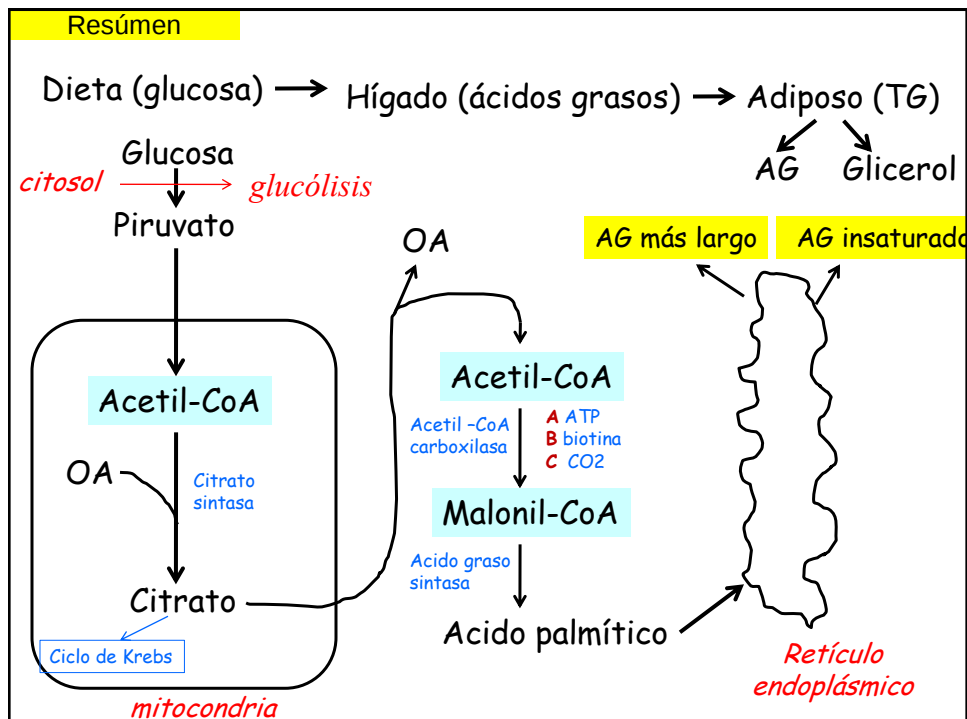
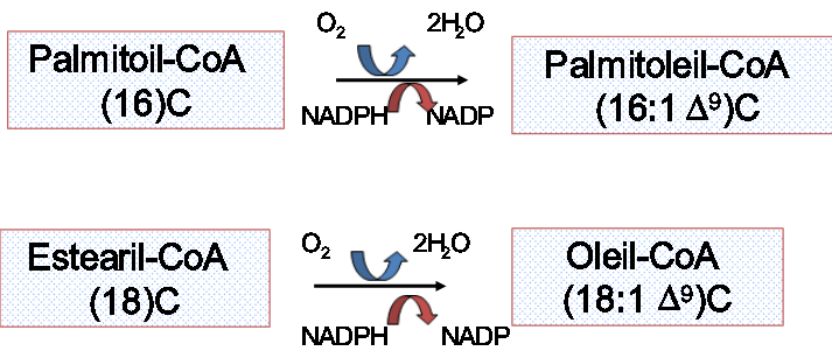


Biosíntesis de Ácidos Grasos Monoinsaturados

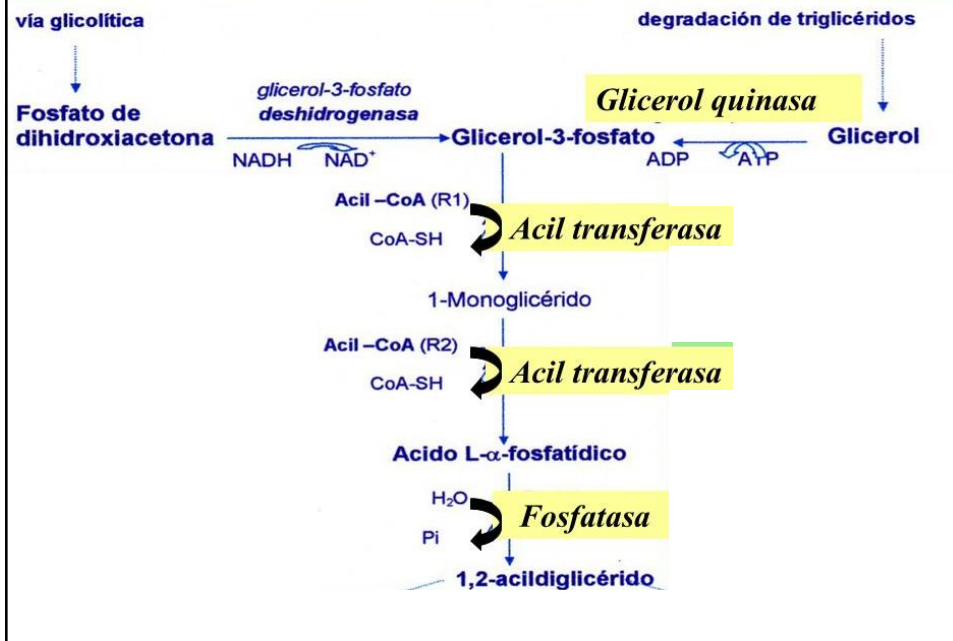
AG Monoinsaturados se sintetizan en el RE Liso

Intervienen **desaturasas**

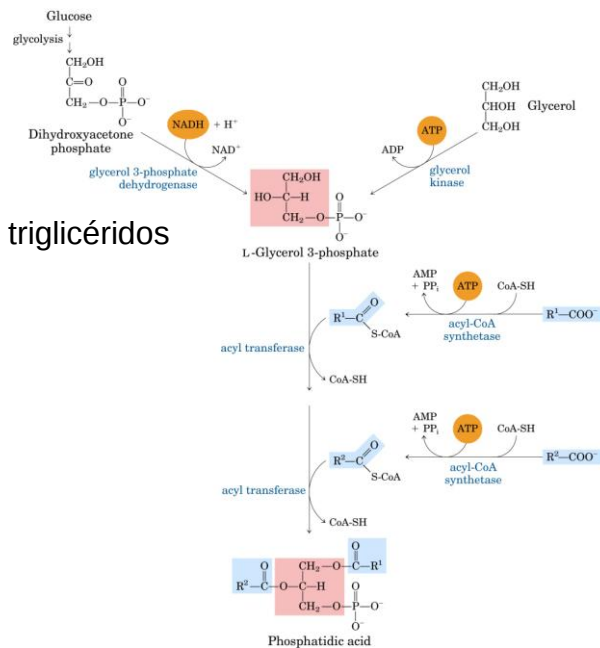
Se forma una doble ligadura entre el C9 y el C10



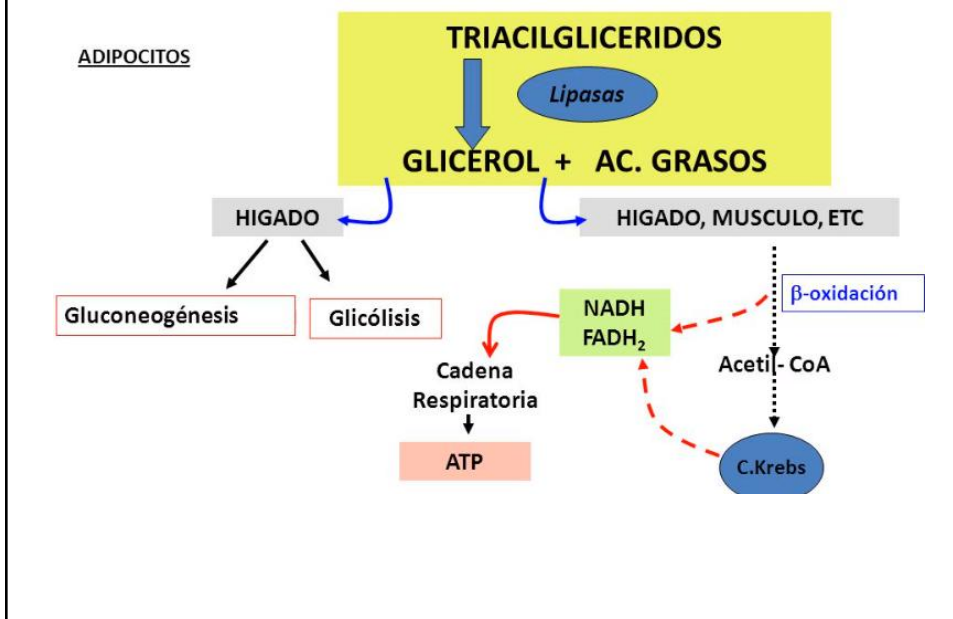
Biosíntesis de Triglicéridos



Síntesis de triglicéridos

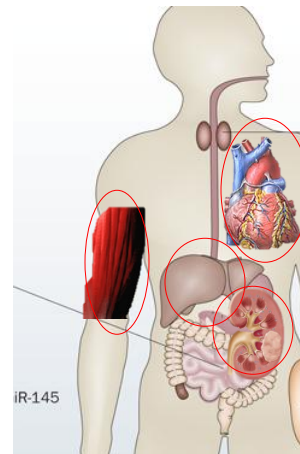


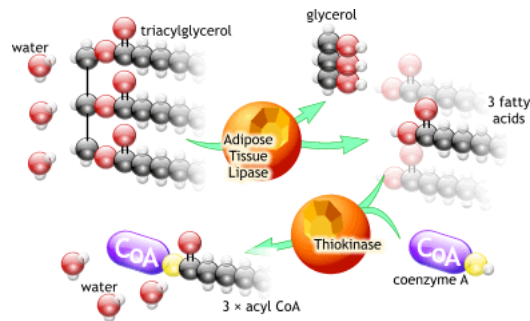
Movilización de los Triglicéridos en Animales



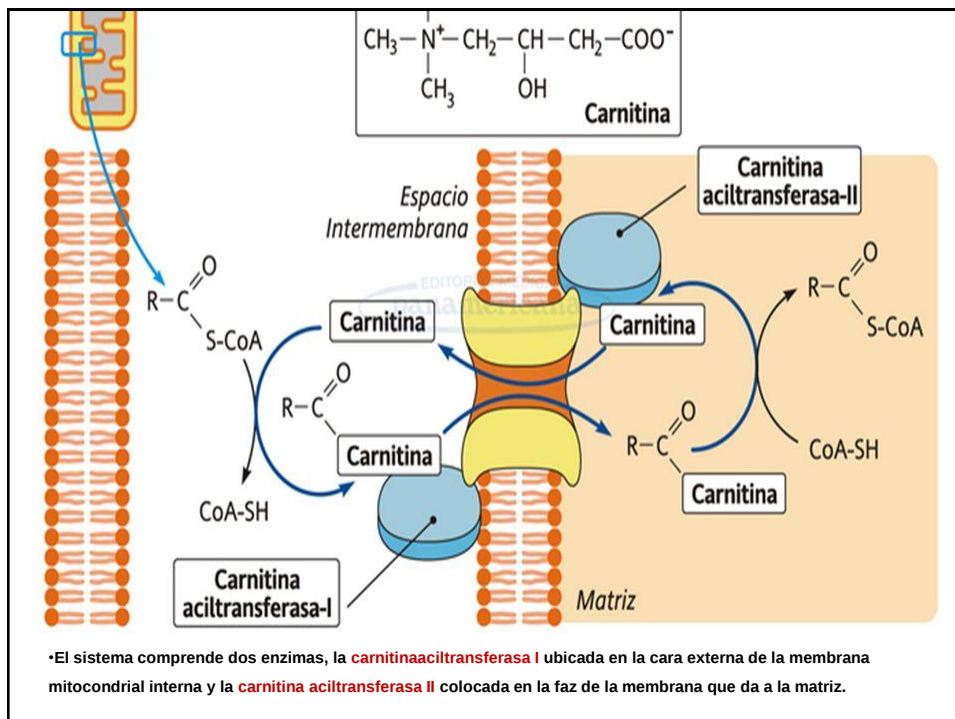
Catabolismo de los ácidos grasos

- El hígado, músculo esquelético, corazón, riñón, tej. adiposo, pueden oxidar ac. grasos de cadena larga.
- El proceso se denomina β 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.

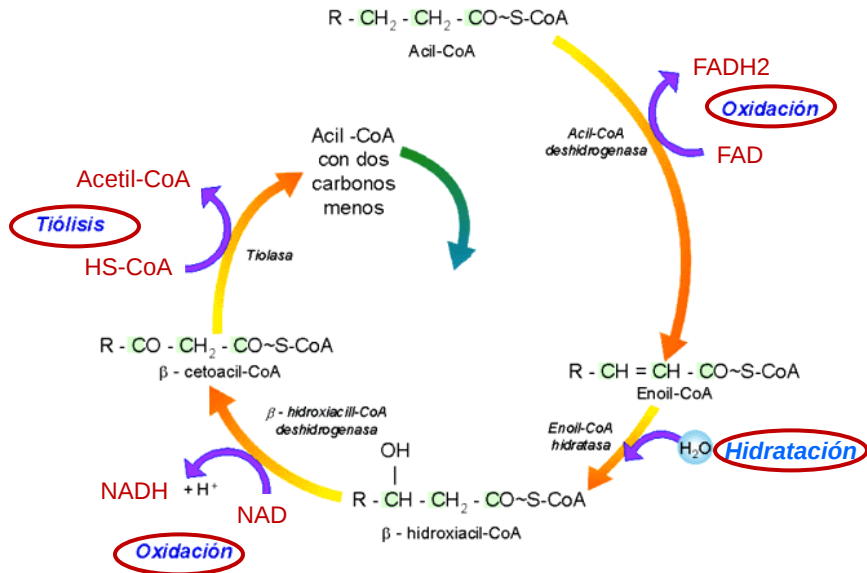




✓ Para que se pueda oxidar un ácido graso antes se debe activar e ingresar al interior de la mitocondria.



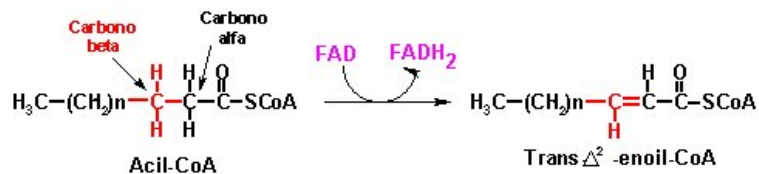
Beta-oxidación



• Los ciclos se repiten tantas veces como sea necesario para reducir toda la cadena a segmentos de dos carbonos.

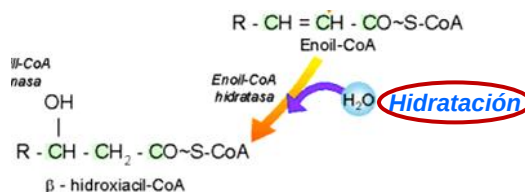
Beta-oxidación

1-Oxidación: La acil-coenzima A pierde dos hidrógenos en los carbonos α y β catalizada por la *acil-CoA deshidrogenasa*, que utiliza FAD como aceptor de los hidrógenos. Se forma un derivado acil-CoA α - β insaturado de configuración trans.

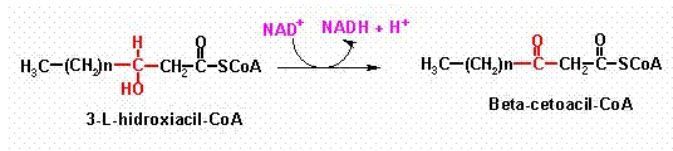


Beta-oxidación

2- Hidratación: se agrega agua para saturar el doble enlace y formar β hidroxi-acil-CoA. La reacción es catalizada por la *enoi-hidratasa*, también llamada crotonasa.

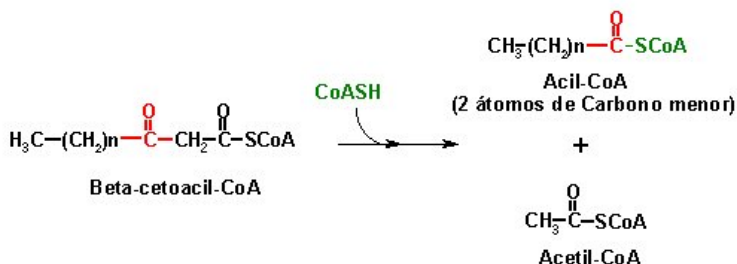


3- oxidación: el β hidroxi-acil-CoA sufre una nueva deshidrogenación en el carbono β para formar el correspondiente β -cetoacil-CoA. La *β -hidroxi-acil-CoA dehidrogenasa* es la enzima responsable, con NAD como aceptor de H^+ .



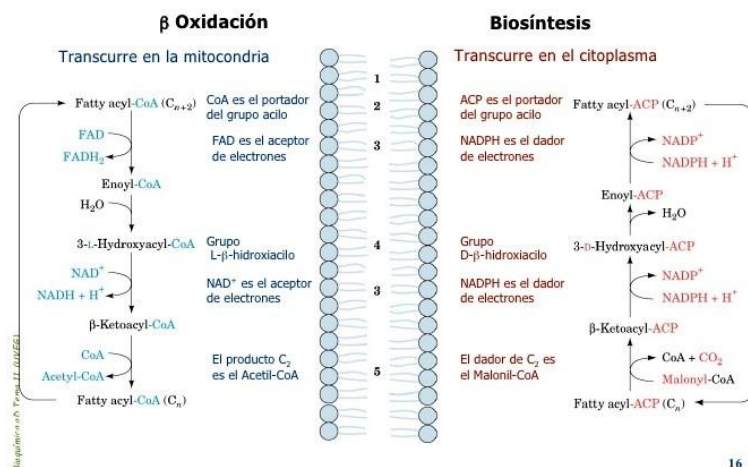
4- Ruptura de la cadena y liberación de acetilCoA:

el β -cetoacil-CoA es escindido entre el carbono α y β 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.



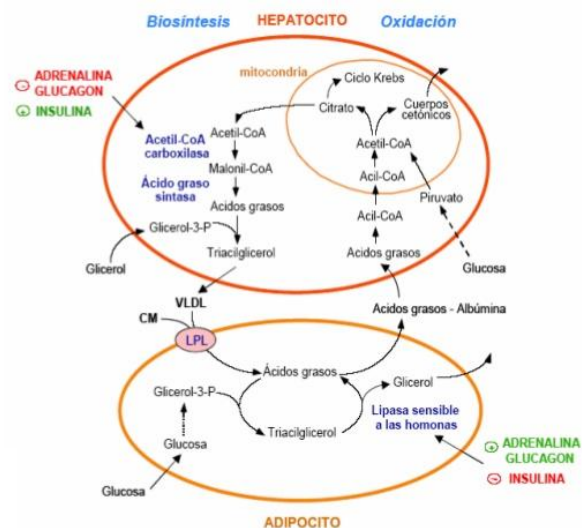
- El ciclo de oxidación se repite con el acil-CoA hasta degradarlo completamente a acetatos activos.
- La β oxidación de un ácido de 8 carbonos (ac. caprílico) da lugar a la formación 4 acetil-CoA y requiere tres vueltas de esta secuencia metabólica.
- Un ac. graso como el palmitato de 16 carbonos, es degradado en 8 acetatos activos despues de 7 ciclos de β oxidación.
- Los acetil-CoA generados en la degradación oxidativa de ac. grasos pueden ingresar al ciclo del ac. cítrico para su oxidación final a CO_2 y H_2O .

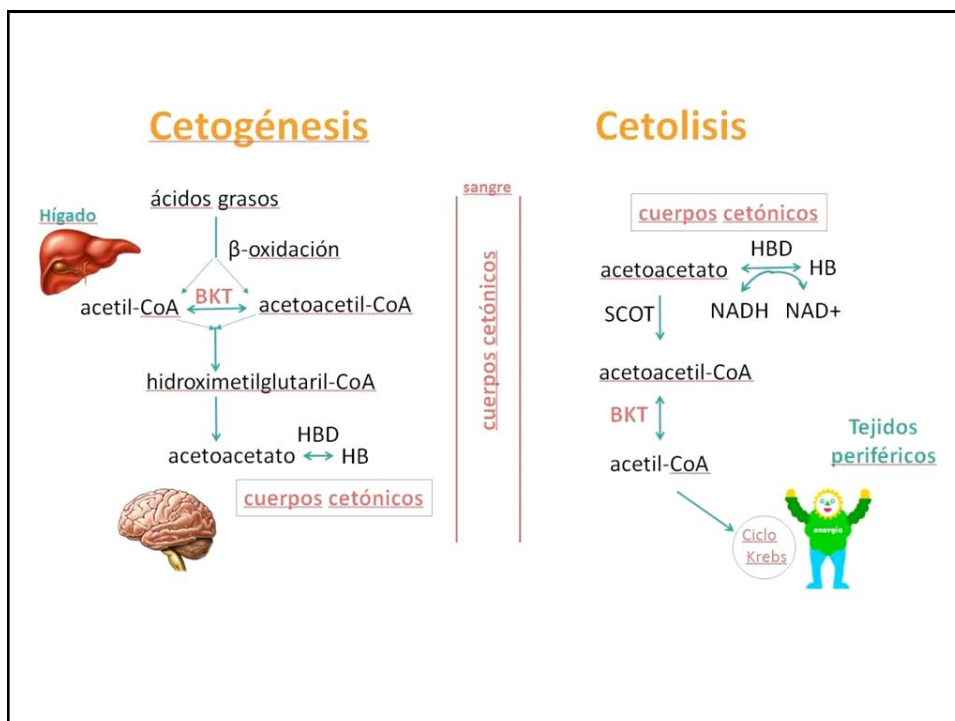
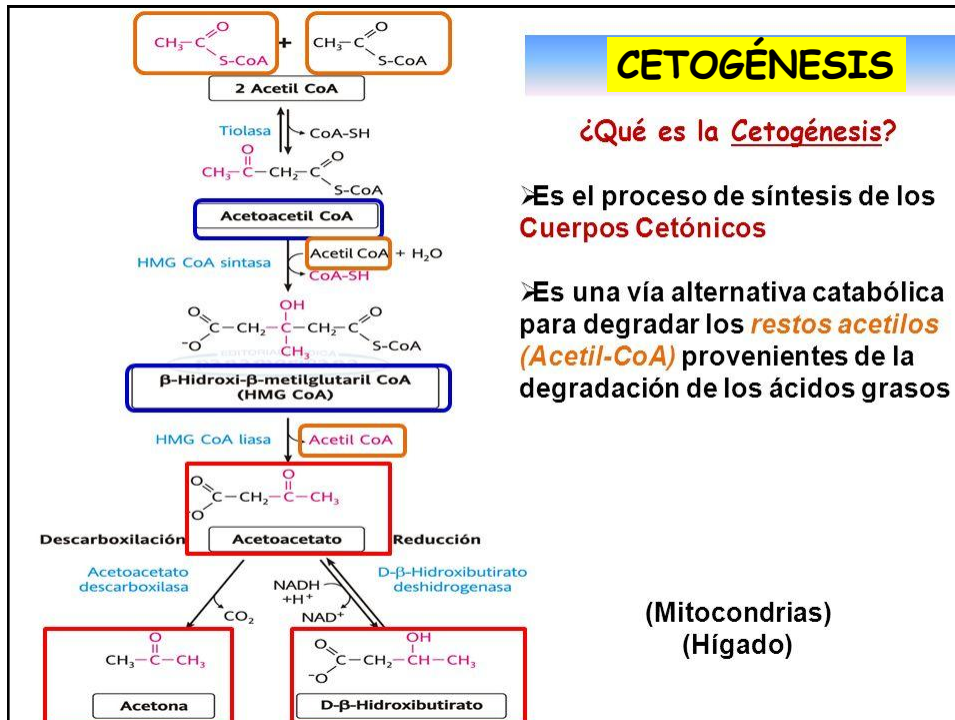
Síntesis de los Acidos Grasos



	SÍNTESIS Ac. Grasos	DEGRADACIÓN Ac. Grasos
Activa	Tras comidas, situación post-prandial	Ayuno y ejercicio prolongado
Principales tejidos implicados	Hígado y tejido adiposo	Músculo e hígado
Zona	Citosol	Mitocondria
Donante/ producto de 2C	Acetil-CoA	Acetil-CoA
Transportador del Ácido Graso activo	Unido a ACP	Unido a CoA
Enzimas	Complejo multienzimático Ácido Graso Sintasa	Probablemente no asociadas
Oxidante / reductor	NADPH	NAD ⁺ y FAD
Control alostérico	El citrato activa la acetil-CoA carboxilasa, el palmitoil-CoA la inhibe.	Malonil-CoA inhibe la carnitina-acil-transferasa I
Control hormonal	La insulina activa la acetil-CoA carboxilasa, la adrenalina y el glucagón la inhiben.	La adrenalina y el glucagón activan la lipasa, la insulina la inhibe
Producto	Palmitato.	Acetil CoA

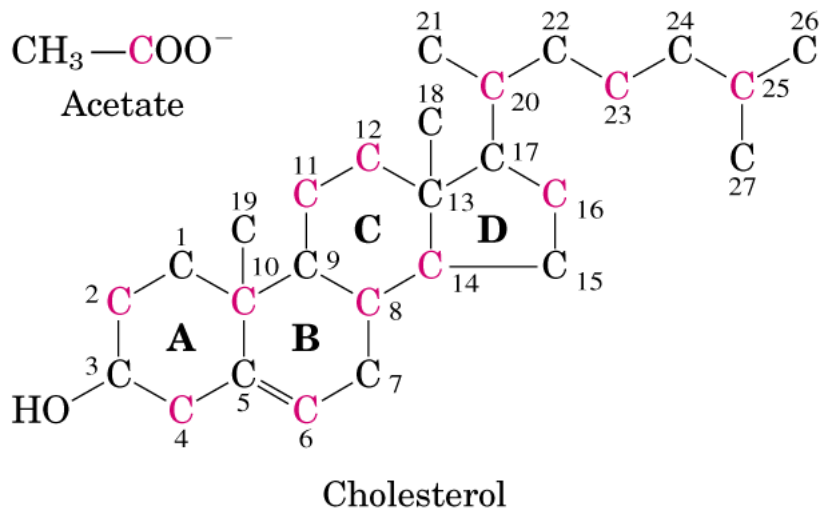
Regulación hormonal del metabolismo de las grasas





Biosíntesis de Esteroles

Síntesis de colesterol

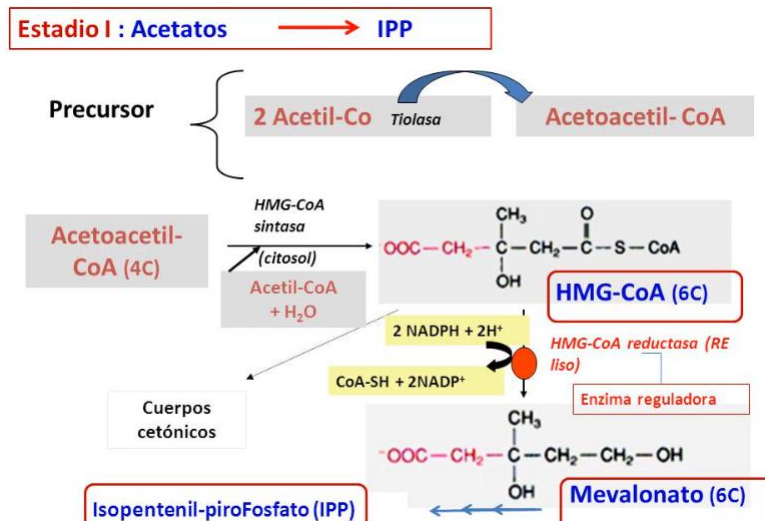


Biosíntesis del Colesterol

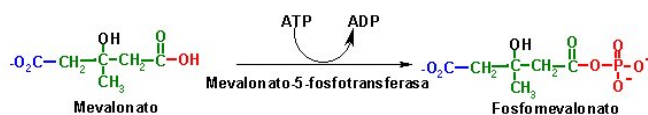
Etapas generales:

- Formación de **Hidroximetil glutaril-CoA (HMG-CoA)** a partir de Acetil-CoA (6C)
- Conversión de HMG-CoA en **Escualeno** (30 carbonos)
- Conversión de Escualeno en **Colesterol** a través de 20 reacciones (30 carbonos)

Biosíntesis del Colesterol



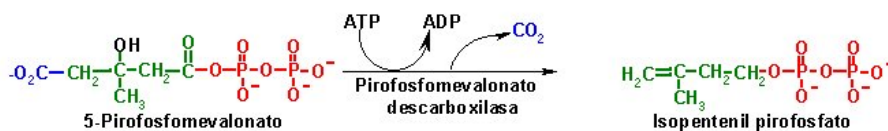
2.- Transformación del mevalonato en fosfomevalonato (reacción catalizada por la mevalonato-5-fosfotransferasa, con hidrólisis de un ATP). El nuevo grupo OH es fosforilado.



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

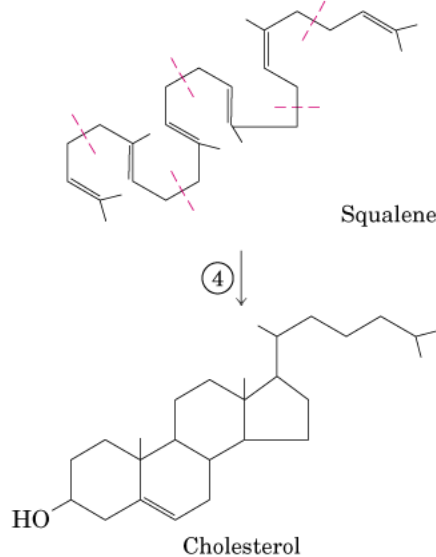
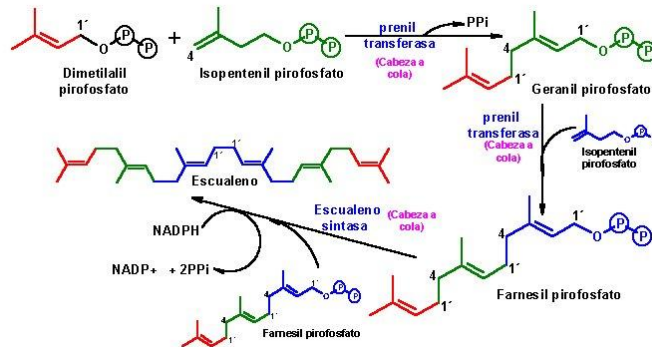


4.- Transformación del 5-fosfomevalonato en isopentenil pirofosfato (reacción catalizada por la pirofosfomevalonato descarboxilasa, con hidrólisis de un ATP y liberación de CO₂). La molécula es descarboxilada y el alcohol resultante es deshidratado.

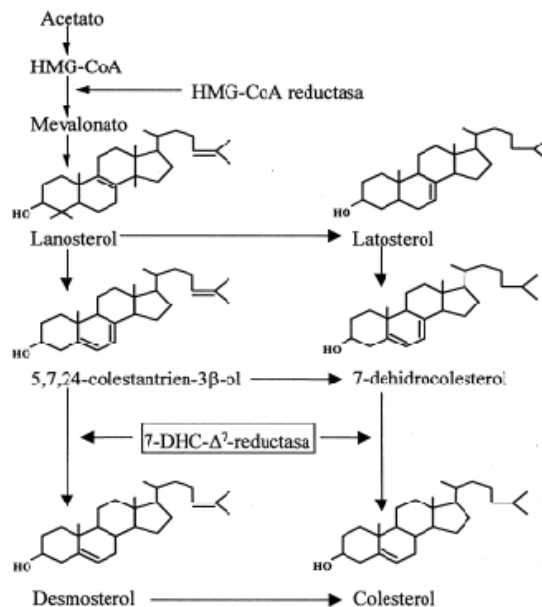
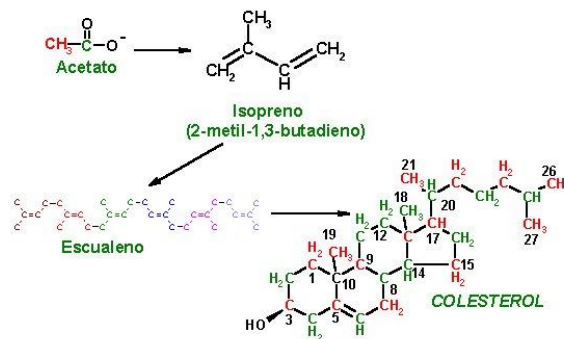


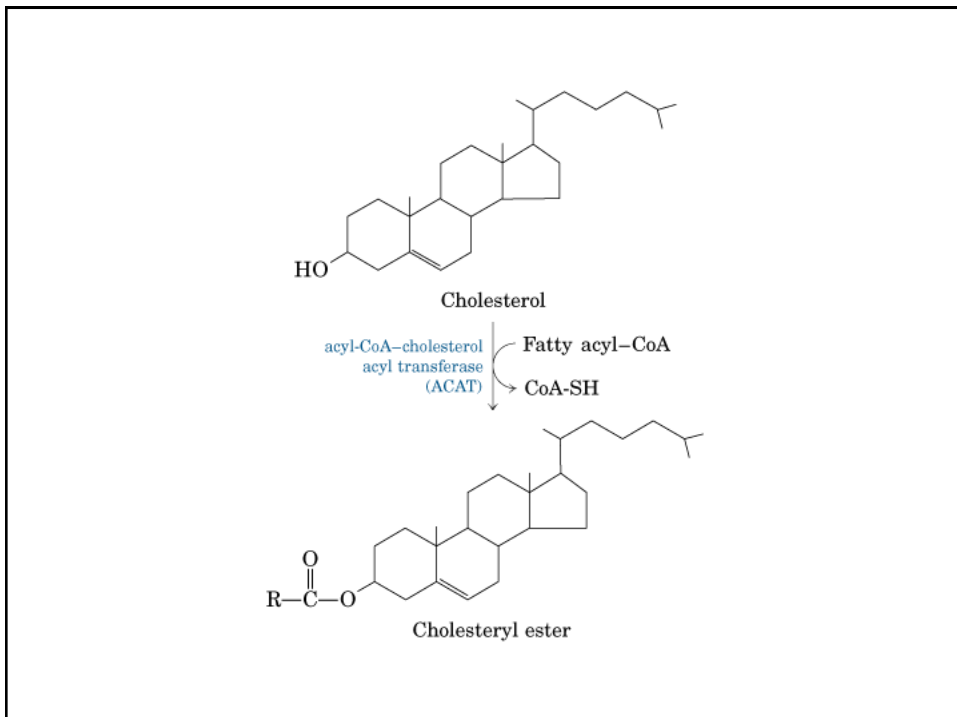
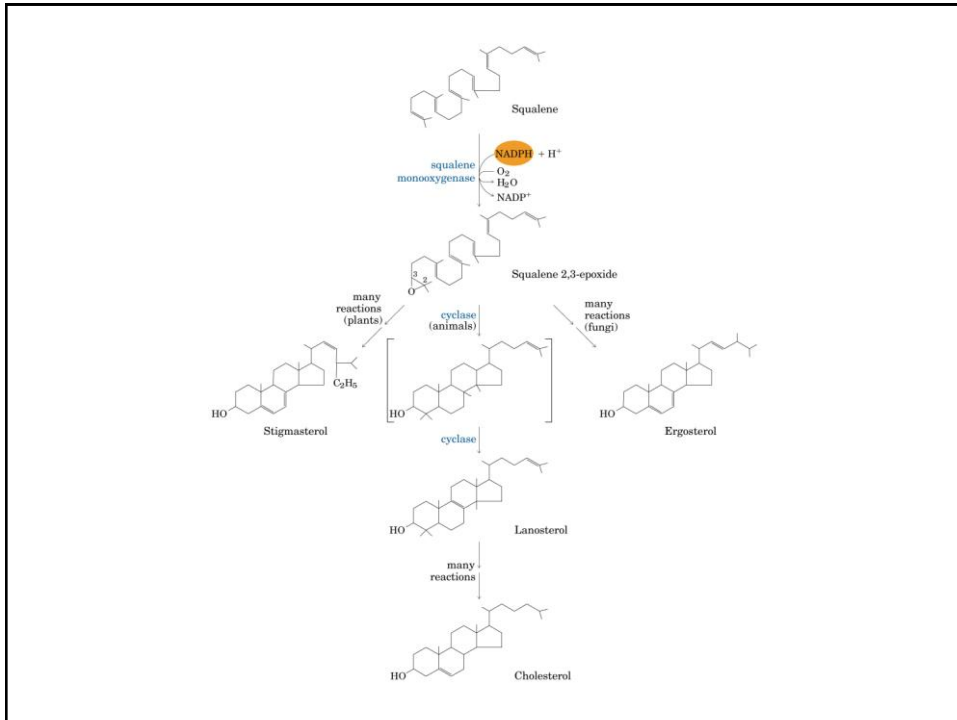
El escualeno se forma a partir de la condensación de cuatro unidades de isopentenil pirofosfato y dos de dimetilalil pirofosfato. Formando el precursor lineal (C30) del colesterol. El proceso ocurre en tres reacciones catalizadas por dos enzimas.

- 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).

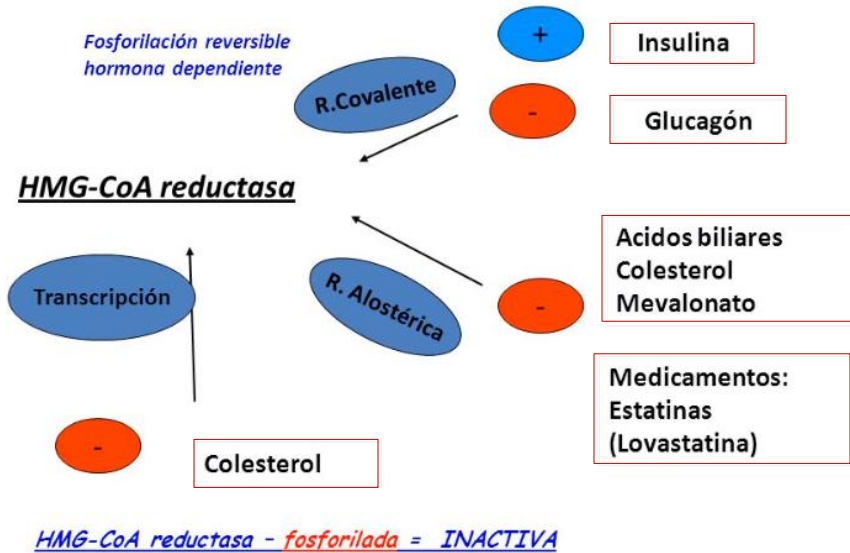


- 1.- La *escualeno epoxidasa* cataliza la oxidación del escualeno para formar 2,3-oxido escualeno que es un epóxido.
 - 2.- La *escualeno oxidociclaza* convierte el epóxido a lanosterol, que es el estero precursor del colesterol.
- La transformación del lanosterol a colesterol es un proceso de 19 pasos. Este proceso incluye una oxidación y la pérdida de tres grupos metilo, el primero se libera como formato y los otros dos como CO₂.

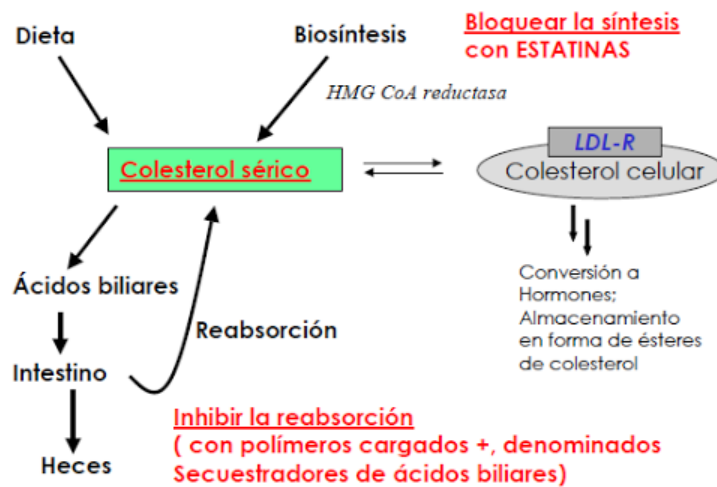




Regulación de la biosíntesis del Colesterol



El destino del colesterol



El colesterol como
precursor de otros
compuestos biológicos

