

METABOLISMO DE LIPIDOS

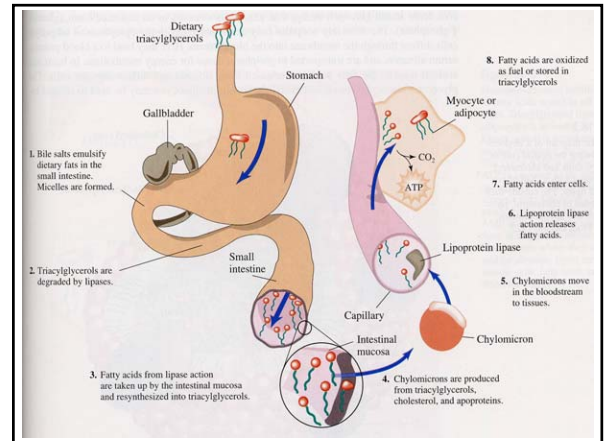
CAPITULO 19

El metabolismo de lípidos se divide:

- Digestión
- Transporte
- Degradación
- Síntesis

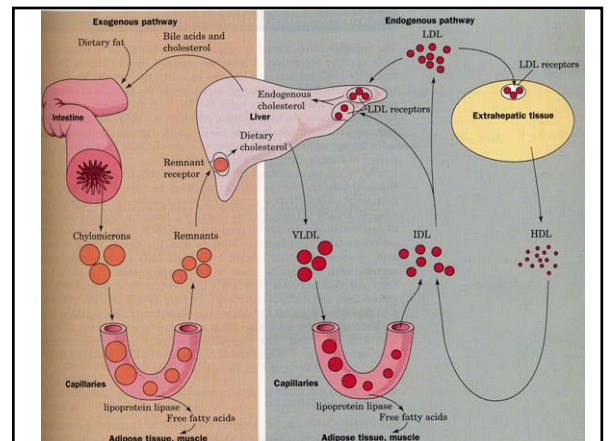
Digestión, absorción y transporte

- Ocurre en ambiente acuoso del intestino y utiliza enzimas solubles en agua (lipasas) que hidrolizan las grasas.
 - Sales biliares
 - Quilomicrones



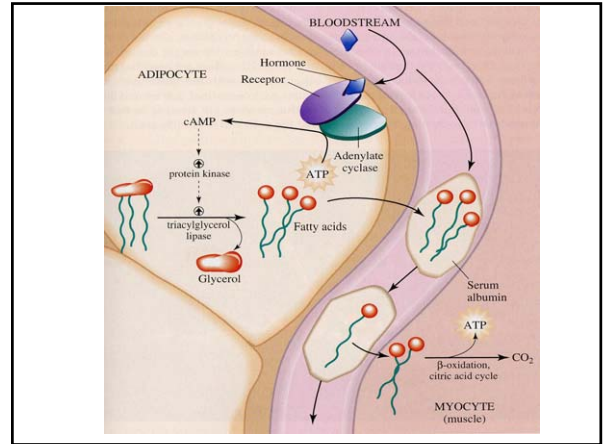
Digestión, absorción y transporte

- Ocurre en la sangre y en fluidos intracelulares.
 - Lipoproteínas
 - Albúmina de suero
 - Cuerpos cetónicos



ALMACENAMIENTO

- Principal forma de almacenar energía en animales.
 - Tejido adiposo: triglicéridos
 - Mobilización de grasas: lipasas y fosfolipasas
 - Hígado graso: movilización de ácidos grasos al hígado, tejido no funcional.

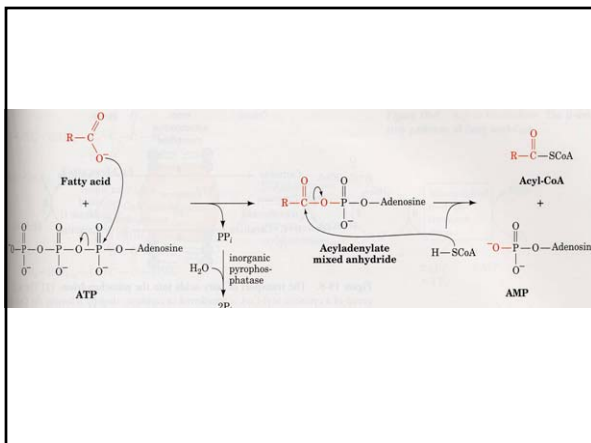


Oxidación β de Acidos Grasos

- Dos carbonos son removidos como acetilCoA.
- Todos los intermedios en la secuencia de reacciones están enlazados a coenzima A.
- Comienzo de la degradación necesita la hidrólisis de ATP.

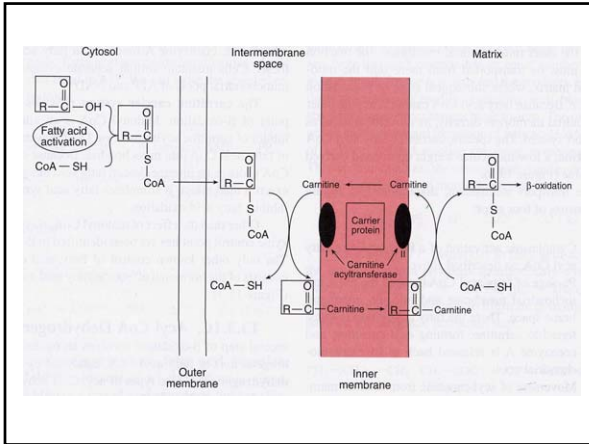
Reacciones de la oxidación β

- Activación de ácidos grasos:
 - ácido graso + ATP produce adenilato del ácido graso y finalmente lo transfiere a CoA.
- Reacción:
 - Ácido graso + ATP + CoA \rightarrow ácido graso-CoA + AMP + PPi



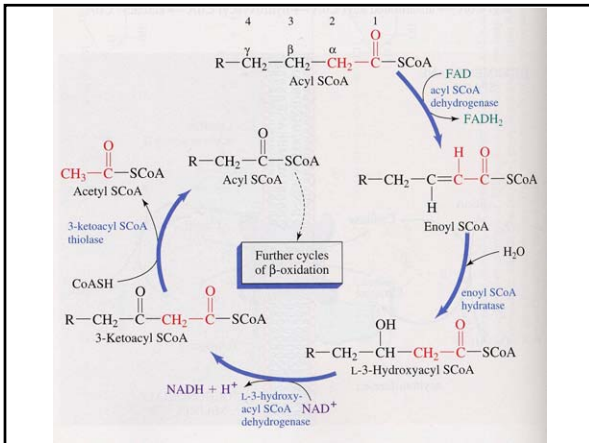
Reacciones de la oxidación β

- Transporte a través de la membrana de la mitocondria: Sistema de carnitina
 - 1. Activación del ácido graso en el citosol para dar ácido graso-CoA.
 - 2. Paso de ácido graso-CoA a través de la membrana externa al espacio intermembranal. El ácido graso se transfiere a carnitina produciendo acilcarnitina.
 - 3. Paso a través de la membrana interna a la matriz. El ácido graso se transfiere a CoA y libera carnitina al espacio intermembranal.



Reacciones de la oxidación β

- Reacciones del ciclo:
 - 1. Activación: tioquinasa
 - 2. Dehidrogenación: acil CoA dehidrogenasa
 - 3. Hidratación: enoil CoA hidratasa
 - 4. Dehidrogenación: L-3-hidroxiacil CoA dehidrogenasa
 - 5. Rompimiento: tiolasa



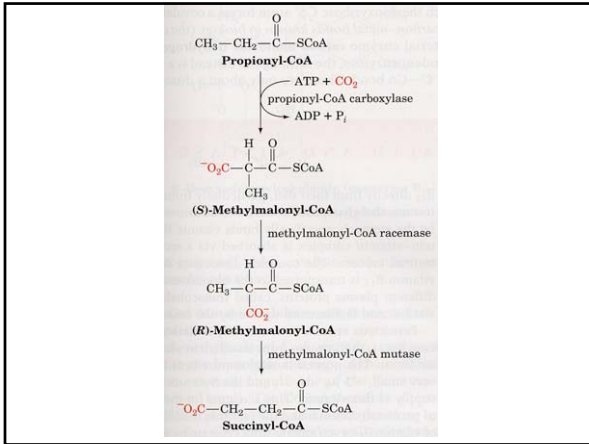
ATPs que se producen:

- Número de carbonos $\div 2$ = número acetil-CoA
- Número de FADH_2 y de NADH = número de acetil-CoA - 1
- Ejemplo: ácido palmítico (16C)
 - 8 acetil-CoA
 - 7 FADH_2
 - 7 NADH
 - Se utiliza energía equivalente a dos ATP en la activación del ácido graso.

Metabolic Stage	NADH	FADH_2	Substrate-Level Phosphorylation
CoA activation	0	0	-2
β oxidation (seven cycles)	7 (mitochondria)	7	0
Citric acid cycle (eight cycles)	24 (mitochondria)	8	8
Subtotal	31	15	6
Oxidative Phosphorylation			
31 $\text{NADH} \times 3 \text{ ATP}$	= 93 ATP		
15 $\text{FADH}_2 \times 2 \text{ ATP}$	= 30 ATP		
Substrate-Level Phosphorylation	= 6 ATP		
Grand total	129 ATP		

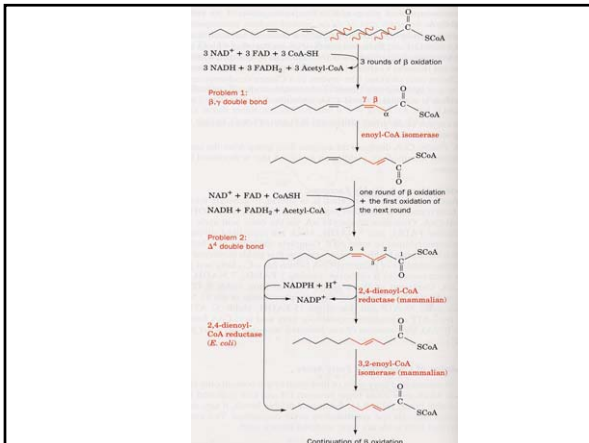
Ácidos grasos con número impar de carbonos

- Producto final : acetil CoA + propionil CoA
- Propionil CoA se convierte en succinil CoA
 - carboxilasa de propionil CoA
 - racemasa de metilmalonil CoA
 - mutasa de metilmalonil Coa



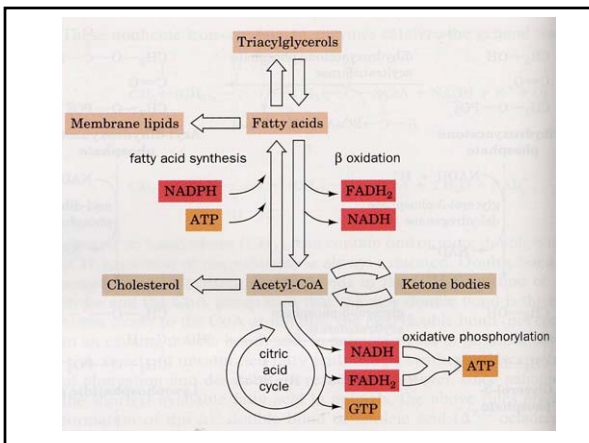
Ácidos grasos insaturados

- Cambio de cis a trans: isomerasa de enoil CoA
- Eliminar enlace doble para convertir la molécula en mejor sustrato: reductasa de dienoil CoA
- En mamíferos se necesita una enzima adicional: 3,2-enoil CoA isomerasa.



DESTINO DE ACETIL-CoA

- Representa la forma en que carbohidratos, lípidos y algunos amino ácidos entran al ciclo de Krebs.
- Provee los carbonos para la síntesis de colesterol.
- Precursor de la síntesis de ácidos grasos.
- Precursor de la síntesis de cuerpos cetónicos

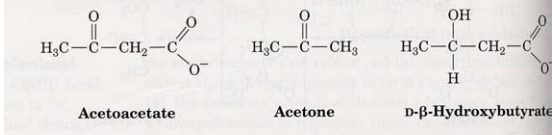


CUERPOS CETONICOS

- Son compuestos de bajo peso molecular, solubles en agua, sirven de energía para el músculo y cerebro en condiciones de inanición, son la fuente principal de energía para el corazón.
- Incluyen: acetona, acetoacetato y beta hidroxibutarato.

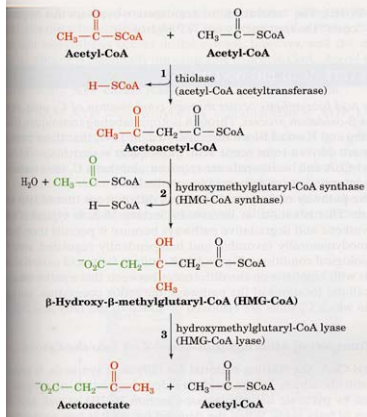
CETOGENESIS

- Es la síntesis de cuerpos cetónicos.
- Ocurre en el hígado (mitocondria).
- Reacciones:
 - Dos moléculas de acetil-CoA se unen para dar acetoacetil-CoA (tiolasa).
 - El acetoacetil-CoA se condensa con otro acetil-CoA para dar βhidroxi-β-metilglutaril CoA (sintasa de HMG-CoA).
 - HMG-CoA se degrada para dar acetoacetato y acetil CoA (liasa de HMG-CoA).



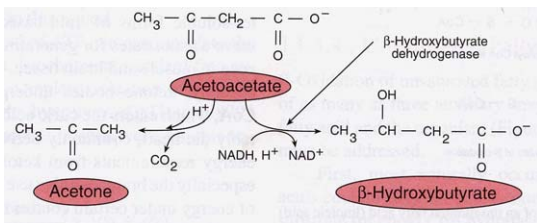
CETOGENESIS

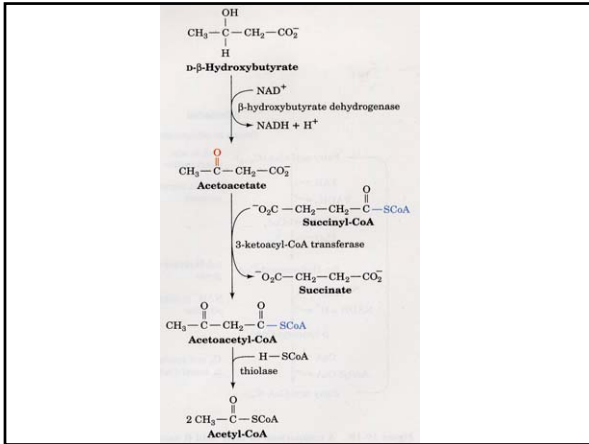
- Reacciones de acetoacetato:
 - Se reduce para dar β-hidroxibutarato por la dehidrogenasa de β-hidroxibutarato; NADH se oxida.
 - Puede descarboxilarse para dar acetona y CO₂.
 - Cuando acetoacetato se produce más rápido de lo que se metaboliza, ocurre la condición de cetosis (diabetes: cetonuria y cetoacidemia).



CUERPOS CETONICOS

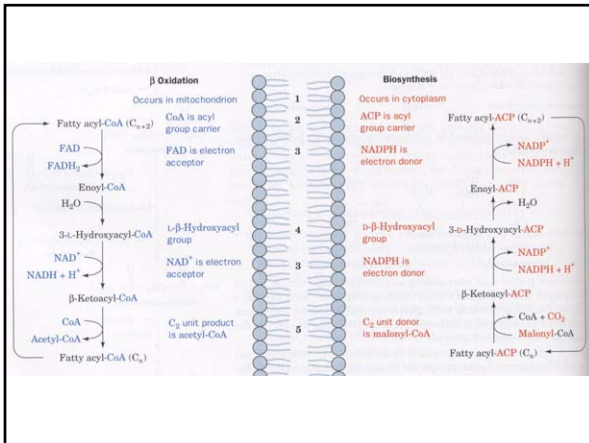
- El hígado libera acetoacetato e hidroxibutarato:
 - Son transportados al tejido periferal para ser usados como combustible.
 - Se convierten en dos acetil-CoA.





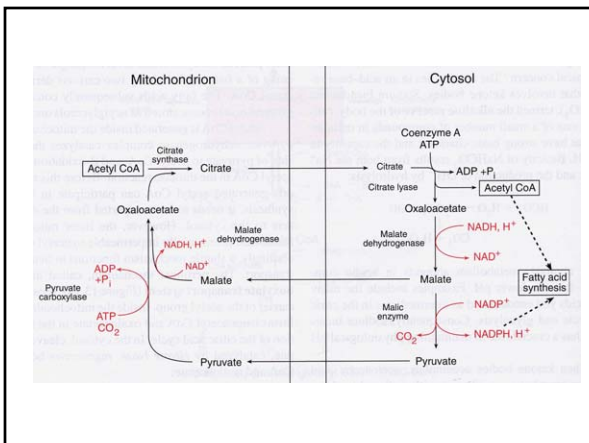
Síntesis y degradación de ácidos grasos

- **Degradación:**
 - Ocurre en la mitocondria.
 - Carrier es CoA.
 - FAD y NAD⁺ son aceptadores de electrones.
 - Producto: acetil-CoA
- **Síntesis:**
 - Ocurre en el citosol
 - Carrier es ACP
 - NADPH es el donante de electrones
 - Reactivo: malonil-CoA



SINTESIS DE ACIDOS GRASOS

- Transporte de acetil-CoA de la mitocondria al citosol:
 - Entra como citrato a través del sistema de transporte de tricarbóxilato.
 - Enzima: liasa de ATP-citrato.
 - Reacción: citrato + CoA + ATP → acetyl-CoA + ADP + Pi



SINTESIS DE ACIDOS GRASOS

- Carboxilasa de acetyl-CoA
 - Cataliza el paso comprometedor de la síntesis.
 - Usa: biotina, ATP y CO₂.
 - La reacción ocurre en dos pasos: activación de CO₂ seguido de una carboxilación.
 - Acetyl-CoA se convierte en malonil-CoA.

SINTESIS DE ACIDOS GRASOS

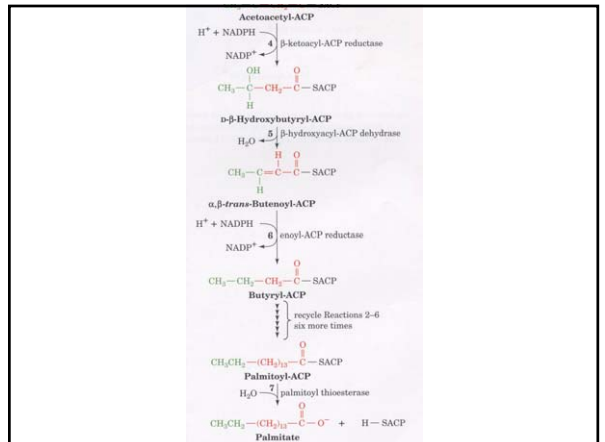
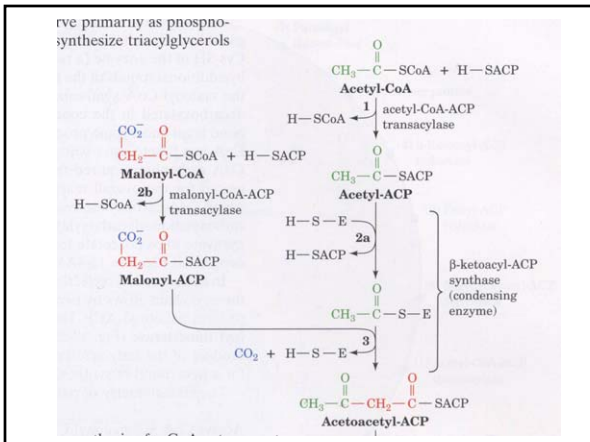
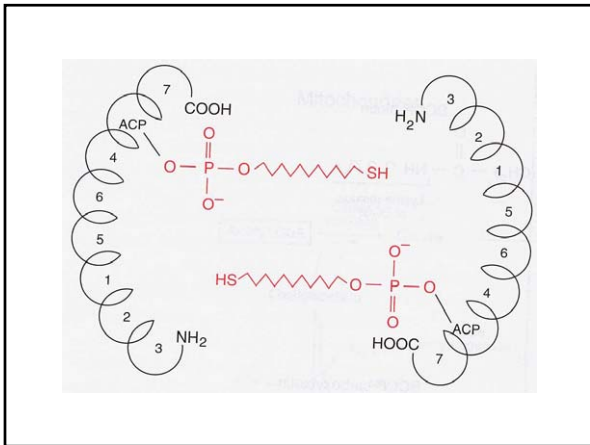
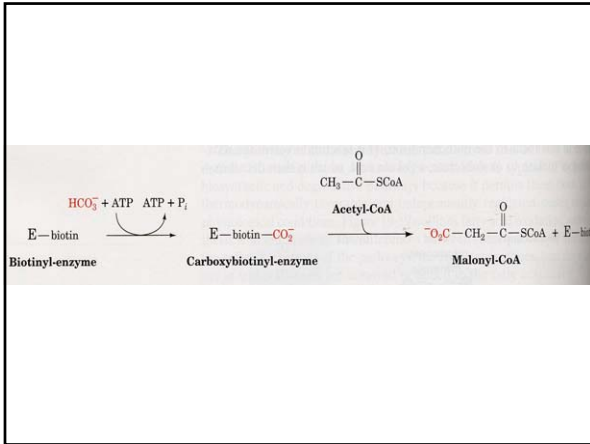
■ Sintasa de Acidos Grasos

- Enzima multifuncional que consiste de dos cadenas idénticas.
- Se llevan a cabo siete reacciones enzimáticas.
- La cadena creciente de ácido graso está enlazada a ACP (acyl-carrier protein).

SINTESIS DE ACIDOS GRASOS

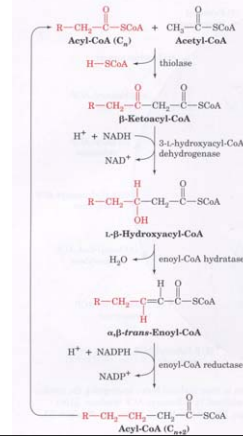
■ Reacciones:

- Priming: acetil-CoA se transfiere a ACP y a la enzima a través de un residuo de cisteína.
- Loading: malonil-CoA se transfiere a ACP.
- Condensación (acetil activado + grupo malonil; sintasa)
- Reducción (grupo carbonilo; reductasa; usa NADPH)
- Deshidratación (del C-2 y C-3 produce un doble enlace; deshidratasa)
- Reducción (del doble enlace; reductasa, usa NADPH).
- Liberación del ácido graso (tioesterasa)



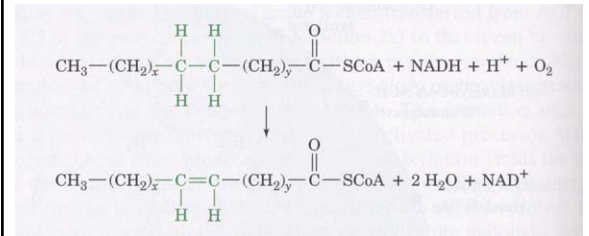
Síntesis de ácidos grasos a partir de ácido palmítico

- Sistema de crecimiento: Elongasas
 - Presente en el retículo endoplásmico y en la mitocondria.
 - Ocurre por donación de dos carbonos (malonil-CoA) seguido por reducción, deshidratación y reducción para producir un ácido graso de 18C.



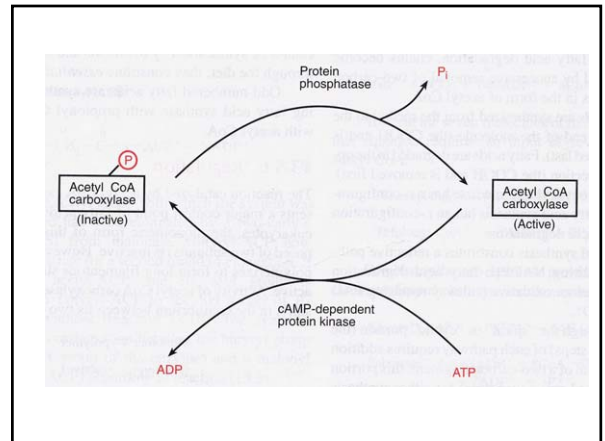
Ácidos grasos pueden ser desaturados

- Añadir dobles enlaces a ácido palmítico y a ácido esteárico para dar palmitoleico y oleico.
- Enzima: desaturasas
- Los mamíferos no pueden añadir enlaces dobles adicionales:
 - Linoleico y linolénico son ácidos grasos esenciales.



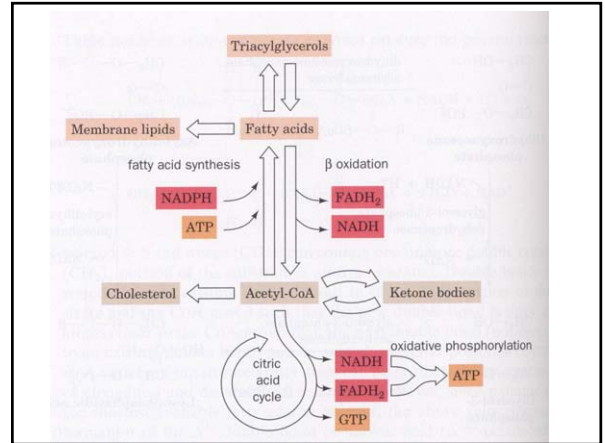
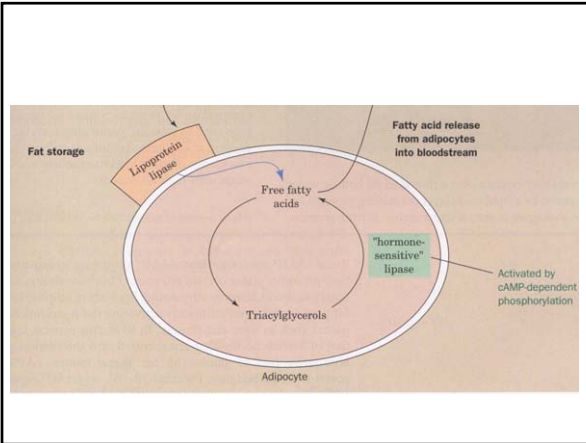
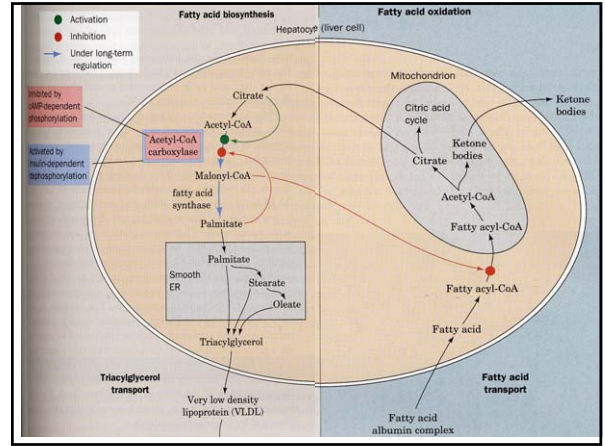
REGULACION

- Lipasa de triacilglicerol sensitiva a hormona:
 - Fosforilación activa la enzima y ocurre lipólisis en el tejido adiposo.
 - Aumentan niveles de ácidos grasos en la sangre.
 - Aumenta la oxidación β en el hígado y en el músculo.
 - En el hígado se producen cuerpos cetónicos que sirven de combustible para los tejidos periferales.
 - Se inactiva la carboxilasa de acetyl-CoA y se inhibe la síntesis de ácidos grasos.



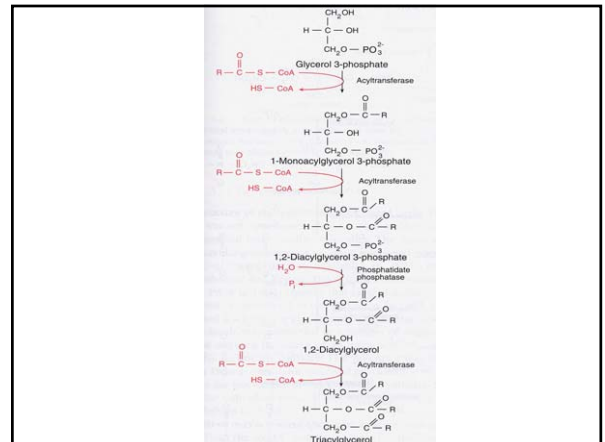
REGULACION

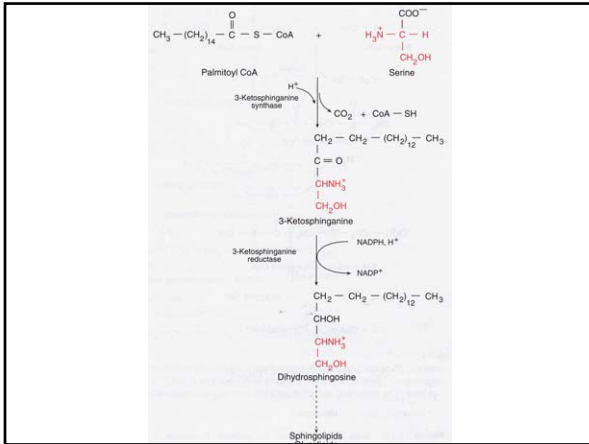
- Insulina estimula la formación de triglicéridos:
 - Disminuye los niveles de cAMP.
 - Ocurre defosforilación y por lo tanto se inactiva la lipasa.
 - La carboxilasa de acetil-CoA es activada.
 - Monomero (inactiva): se favorece por palmitoil-CoA.
 - Polímero (activa): se favorece por presencia de citrato.



Síntesis de otros lípidos

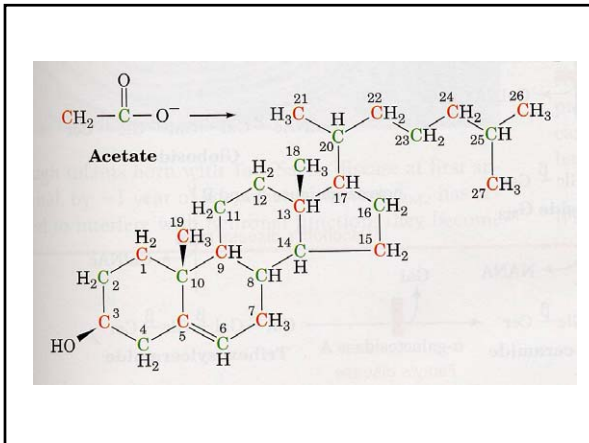
- Triglicéridos
 - Se sintetizan a partir de glicerol-3-fosfatado.
- Fosfolípidos
 - Se sintetizan a partir de ácido fosfatídico.
- Esfingolípidos:
 - Se sintetizan a partir de ceramide.





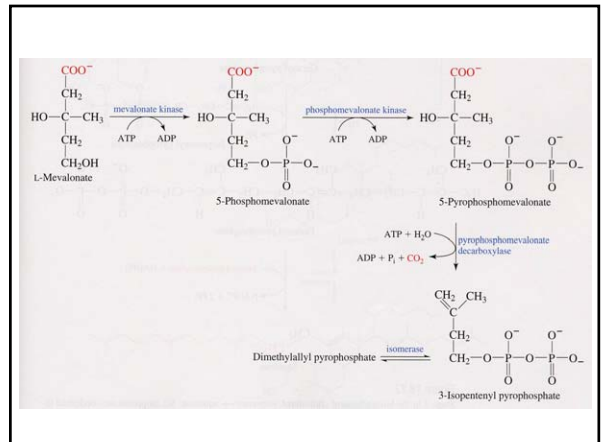
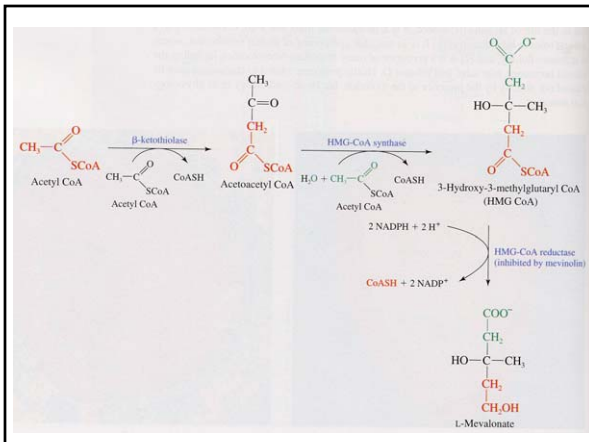
COLESTEROL

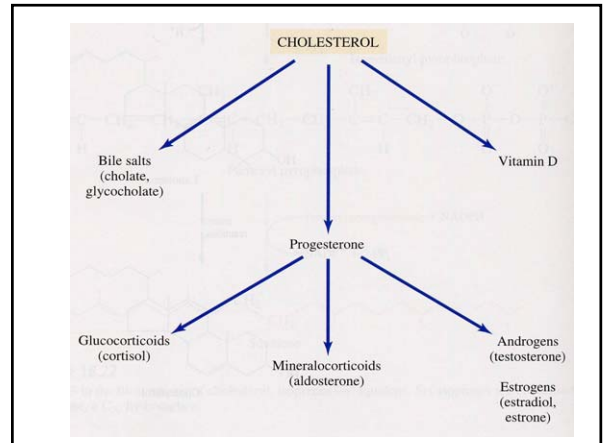
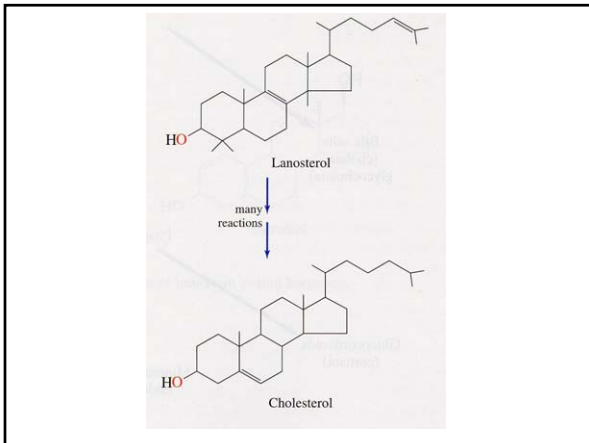
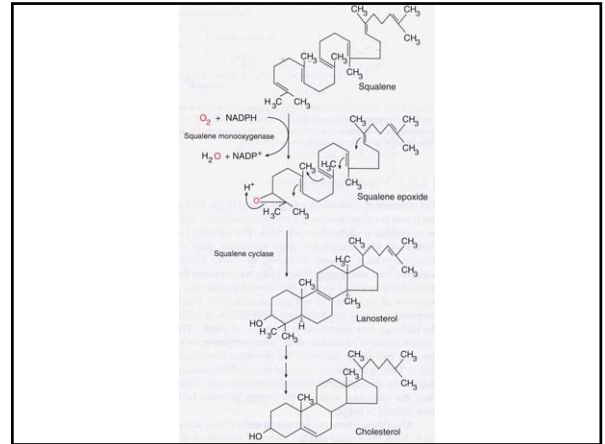
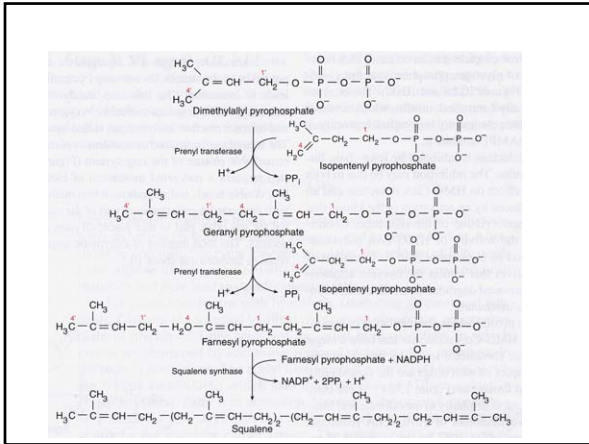
- Constituyente vital de la membrana celular y precursor de hormonas esteroidales y sales biliares.
- Es esencial para la vida pero cuando se deposita se asocia con problemas cardiovasculares e infartos.
- En un individuo saludable hay un equilibrio entre síntesis, la utilización y el transporte.



COLESTEROL: SINTESIS

- Síntesis de mevalonato a partir de acetato.
- Mevalonato se convierte en unidades isoprenicas activadas.
- Se condensan seis unidades isoprenicas activadas para formar escualeno.
- Escualeno forma una estructura cíclica (4 anillos) y produce lanosterol el cual se convierte en colesterol.



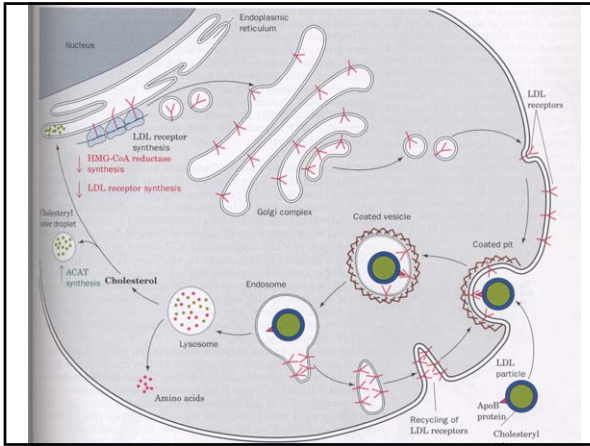


Destino de colesterol

- LDL contiene colesterol y se enlaza a la célula.
- LDL son degradadas en la célula.
- Entran a la célula por endocitosis.
- LDL son degradadas por lisosomas.
 - Proteína se convierte en amino ácidos.
 - Esteres de colesterol se hidrolizan para dar colesterol y ácidos grasos.
- Colesterol es usado por la membrana.
 - Colesterol no utilizado se convierte en esterés.

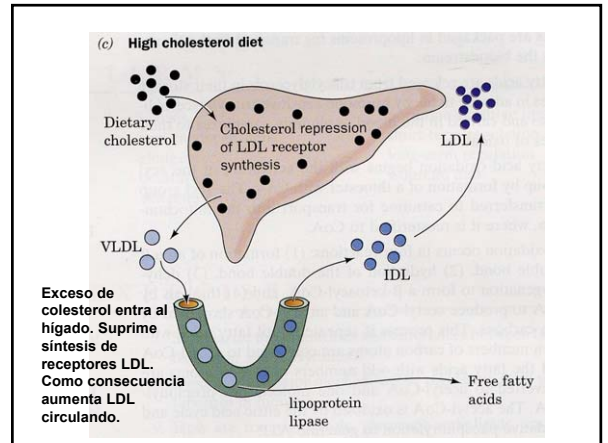
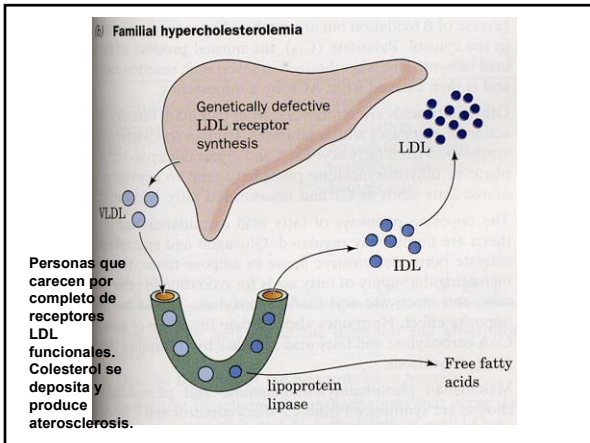
Colesterol libre controla:

- La actividad de HMG-CoA reductasa: inhibe síntesis y actividad de HMG-CoA reductasa (feedback).
- Velocidad de la síntesis de los receptores de LDL: inhibe la síntesis de receptores de LDL.
- Velocidad de la esterificación mediante ACAT (acyl-CoA:colesterol acyltransferase): producción de esterés de colesterol ocurre por ACAT y colesterol libre aumenta la actividad de la enzima.



Hipercolesterolemia

- Ocurre por sobreproducción y/o baja utilización de LDL
 - Hipercolesterolemia familiar
 - Dieta elevada en colesterol



Formas de disminuir los niveles de colesterol

- Dieta baja en colesterol.
- Ingerir resinas que enlazan sales biliares: eliminación de resinas enlazadas a colesterol en heces fecales. Convierte colesterol a sales biliares (sólo disminuye niveles de colesterol en un 15-20%).
- Tratamiento con inhibidores de HMG-CoA reductasa: compactin and lovastatin, pravastatin and simvastatin.

