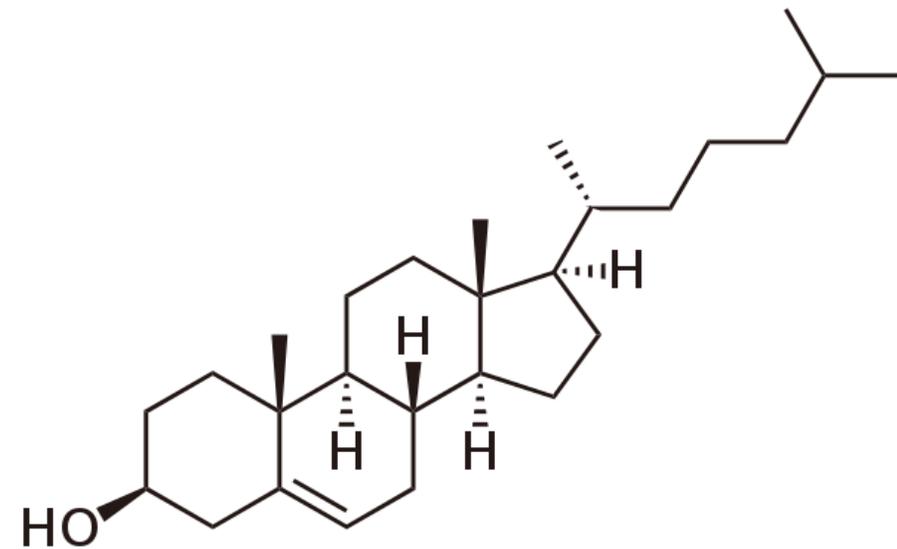
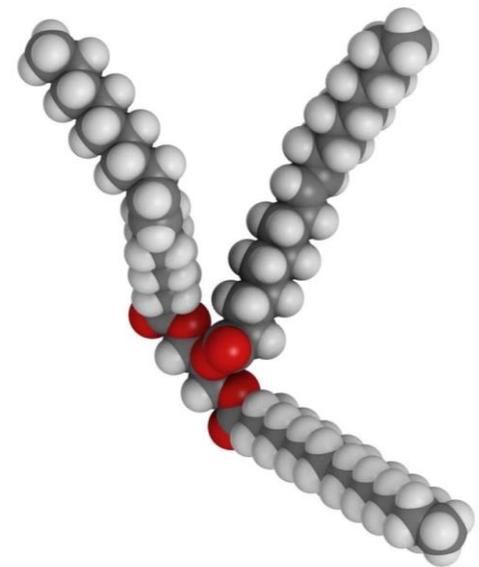


Unidad IX: Lípidos

Unidad X: Metabolismo de lípidos



Unidad IX: Lípidos

Son un grupo heterogéneo de sustancias similares entre sí por sus características de solubilidad: son moléculas insolubles en solventes polares como el agua.

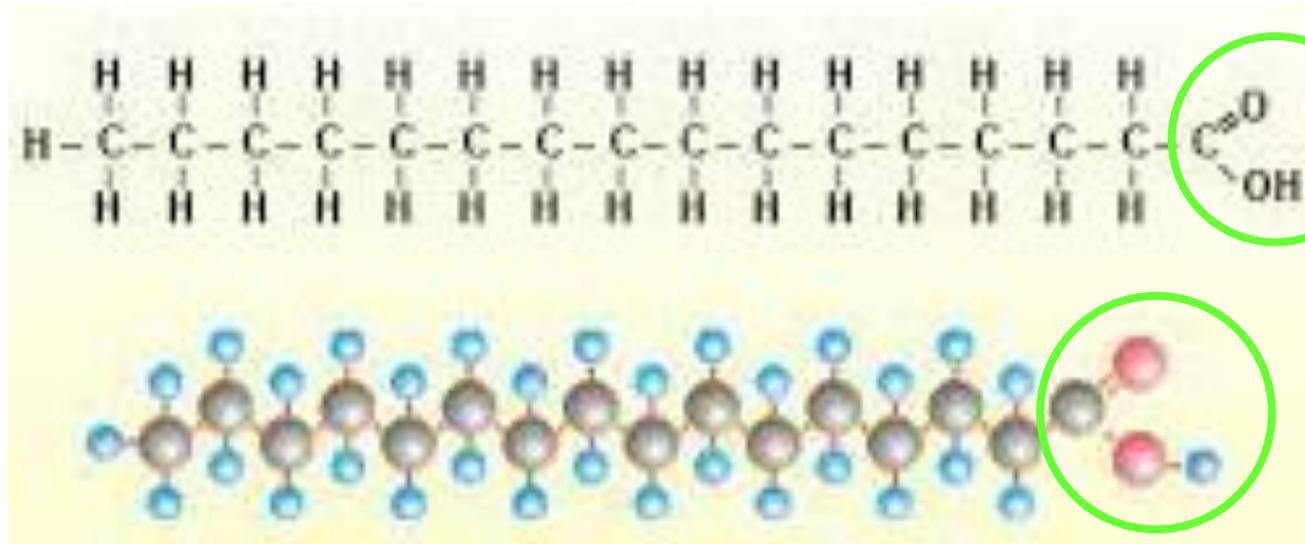
Características:

- Son insolubles en agua, pero solubles en solventes orgánicos
- No forman estructuras poliméricas macromoleculares como los polipéptidos y polisacáridos
- Son típicamente moléculas de almacenamiento de energía, normalmente en forma de grasa o aceites, y cumplen funciones estructurales, como es el caso de los fosfolípidos, glucolípidos y ceras
- Constituyen una parte fundamental de las membranas celulares
- En animales, forman el principal material de reserva
- Los lípidos como alimentos, son importantes fuentes de energía por su alto contenido calórico
- Hormonas, algunas vitaminas, ácidos biliares

En las moléculas de casi todos los lípidos se encuentran ácidos orgánicos denominados **Ácidos grasos**

Ácidos grasos

Los ácidos grasos son moléculas formadas por una larga cadenas hidrocarbonada de tipo lineal con un extremo de la cadena contiene un grupo -COOH



En la naturaleza se encuentran casi todos combinados, formando lípidos simples o complejos

En los seres vivos, la longitud será entre 12 y 24 átomos de carbono

Tendrán (principalmente) un número par de átomos de carbono → relacionado al mecanismo de síntesis y degradación

Se han aislado algunos ácidos grasos de número impar de átomos de carbono, pero en proporción, son muy inferiores a los de número par

Unidad IX: Lípidos

Nombre trivial	Átomos de carbono	Estructura
<i>Ácidos grasos saturados</i>		
Ácido láurico	12	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{COOH}$
Mirístico	14	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{COOH}$
Palmitico	16	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COOH}$
Estearico	18	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}$
Araquídico	20	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{18}\text{COOH}$
Lignocérico	24	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{22}\text{COOH}$
<i>Ácidos grasos insaturados</i>		
Palmitoleico	16	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$
Oleico	18	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$
Linoleico	18	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$
Linolénico	18	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$
Araquidónico	20	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$

En lípidos de animales, los ácidos grasos más abundantes son los de 16 o 18 átomos de carbono

Unidad IX: Lípidos

Ácido Láurico	12:0	CH_3  COOH
Ácido Mirístico	14:0	CH_3  COOH
Ácido Palmítico	16:0	CH_3  COOH
Ácido Esteárico	18:0	CH_3  COOH
Ácido Elaídico trans	18:1 / omega-9	CH_3  COOH
Ácido Oleico cis	18:1 / omega-9	CH_3  COOH
Ácido Linoleico cis	18:2 / omega-6	CH_3  COOH
Ácido Alfa-linolénico cis	18:3 / omega-3	CH_3  COOH
Ácido Araquidónico cis	20:4 / omega-6	CH_3  COOH
Ácido Eicosapentanoico (EPA) cis	20:5 / omega-3	CH_3  COOH
Ácido Docosahexanoico (DHA) cis	22:6 / omega-3	CH_3  COOH
 AG esencial  AG semiesencial		

Tabla 1. Estructura química de los ácidos grasos biológicamente más importantes en nutrición humana

Propiedades físicas: Punto de fusión y ebullición de los ácidos grasos

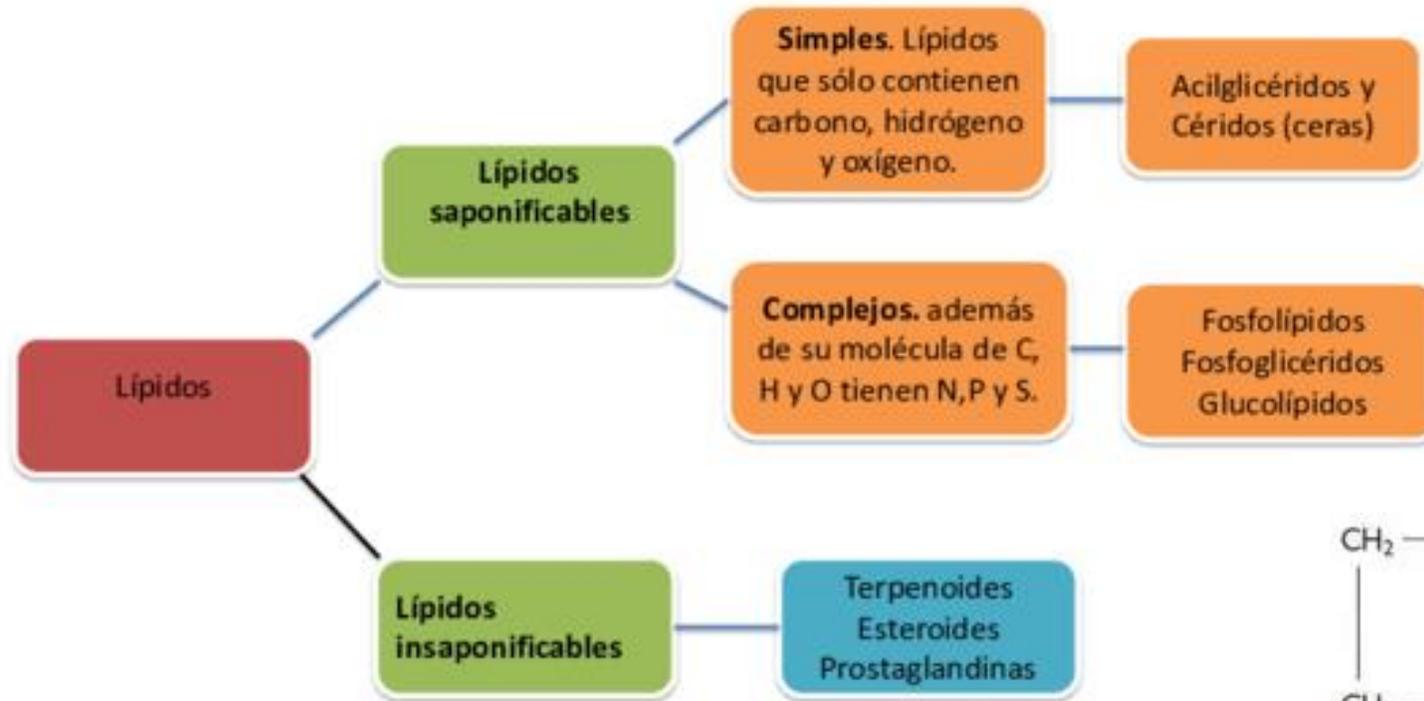
- El punto de fusión aumenta con el largo de la cadena
- La presencia de un doble enlace disminuye el punto de fusión, que desciende aún más al aumentar el número de dobles enlaces en la cadena

Átomos de carbono (1)	Estructura	Denominación común	Punto de fusión (°C)
Ácidos grasos saturados			
12	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{COOH}$	Ácido láurico	44,2
14	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{COOH}$	Mirístico	53,9
16	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COOH}$	Palmitico	63,1
18	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}$	Esteárico	69,6
20	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{18}\text{COOH}$	Araquídico	76,5
24	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{22}\text{COOH}$	Lignogérico	86,0
Ácidos grasos insaturados			
16:1 ^{Δ9}	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$	Palmitoleico	-0,5
18:1 ^{Δ9}	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$	Oleico	13,4
18:2 ^{Δ9,12}	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$	Linoleico	-5
18:3 ^{Δ9,12,15}	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$	Linolénico	-11
20:4 ^{Δ5,8,11,14}	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4[\text{CH}=\text{CHCH}_2]_3\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$	Araquidónico	-49,5

Grasas **saturadas** → Usualmente a temperatura ambiente se presentan como sólidos. Son comunes en animales

Grasas **no saturadas** → Tienden a ser líquidos oleosos. Son más comunes en plantas que en animales

Clasificación de los lípidos



Saponificables

Son los lípidos que contienen ácidos grasos en su molécula y producen reacciones químicas de saponificación, reaccionando con álcalis para formar jabones

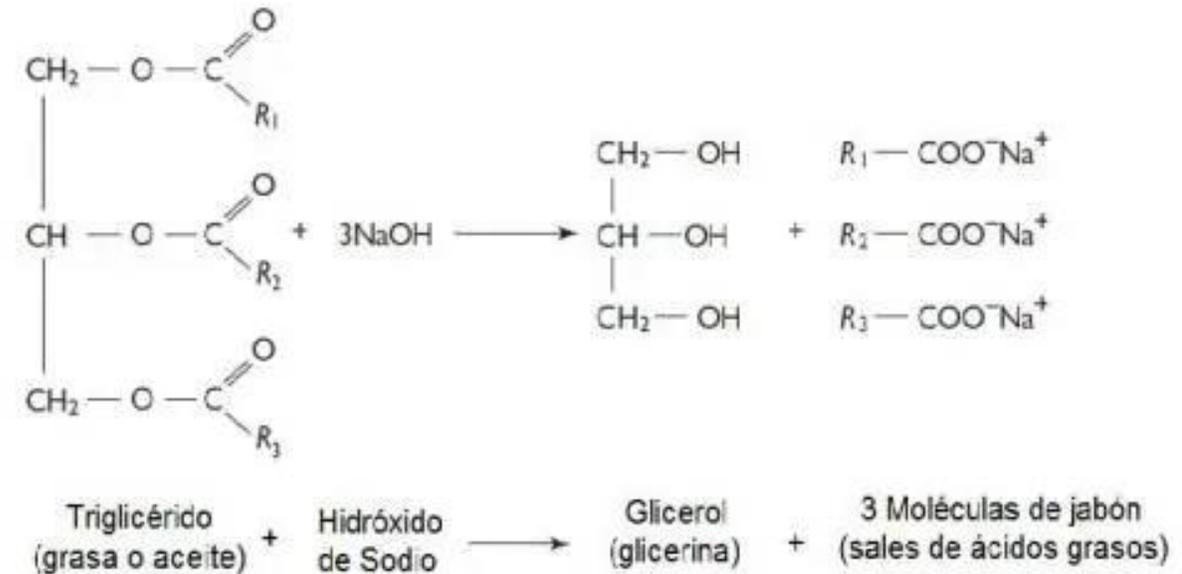
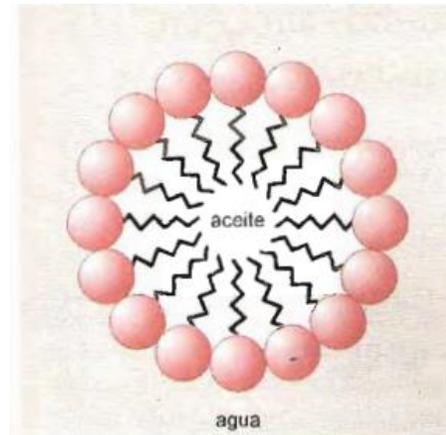


Figura 3. Saponificación de un triglicérido.

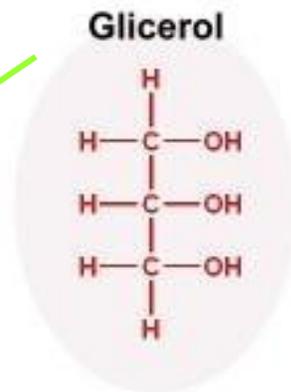
Efecto emulsionante de los jabones solubles



Clasificación de los lípidos

Lípidos SIMPLES - Acilgligeroles

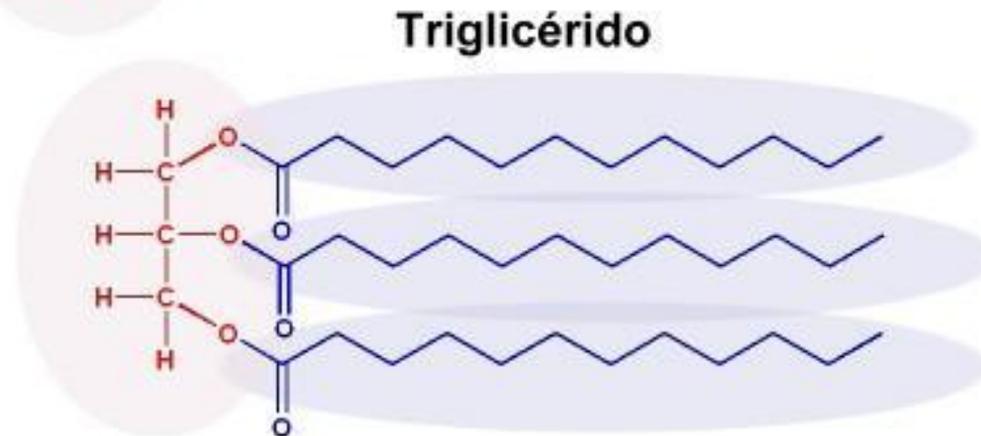
Son ésteres de ácidos grasos con glicerol, formados mediante una reacción de condensación llamada esterificación por un enlace éster.



Alcohol de tres carbonos



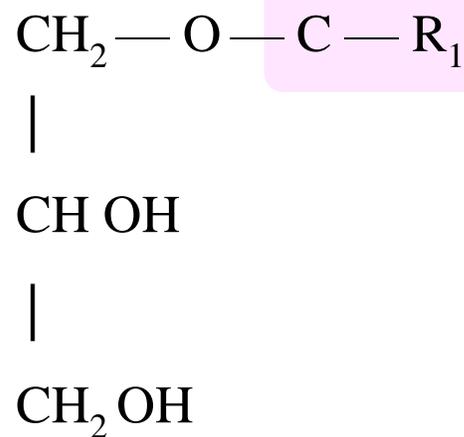
Cadena de hidrocarburo larga que termina en un grupo carboxilo (-COOH)
La cadena no polar es hidrofóbica



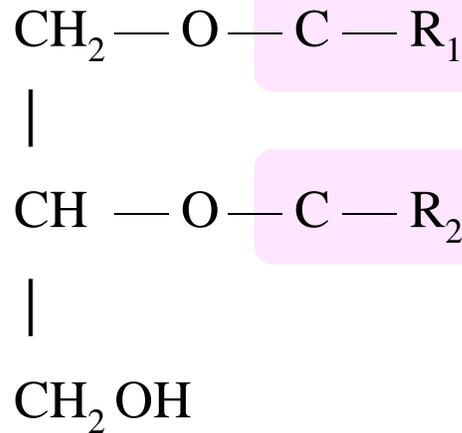
Clasificación de los lípidos

Lípidos SIMPLES - Acilgligeroles

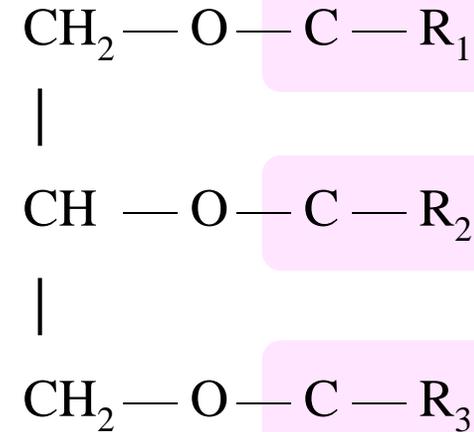
Según el número de funciones alcohólicas esterificadas de la glicerina se distinguen los monoacilgliceroles (escasos), diacilgliceroles (más frecuentes) y triacilgliceroles (los más abundantes)



1-Monoacilglicérido



1,2-Diacilglicérido

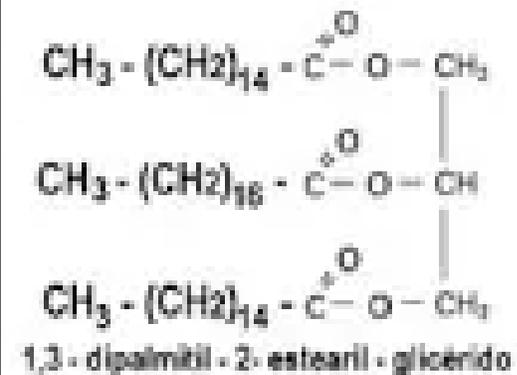
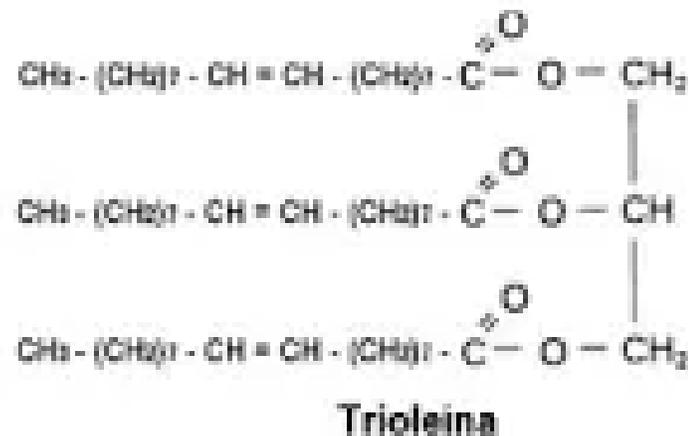
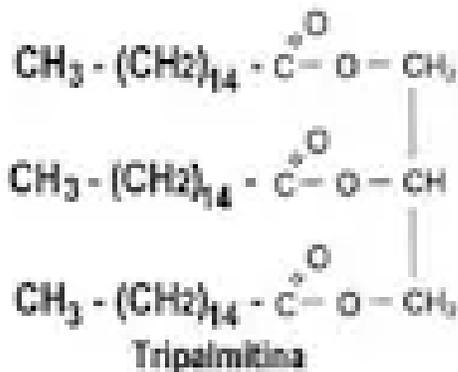
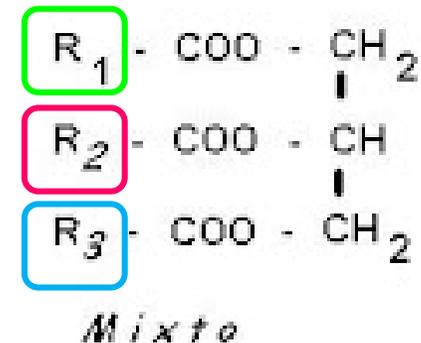
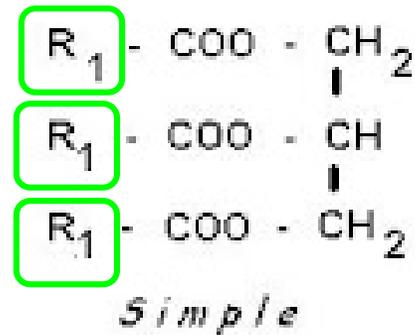


Triacilglicérido
Grasas neutras

Clasificación de los lípidos

Lípidos SIMPLES - Acilgligeroles

Si los ácidos grasos componentes de los acilgligeroles son iguales, se denominan simples u homoacilgliceroles; por el contrario, cuando están compuestos de diferentes ácidos grasos se llaman mixtos o heteroacilgliceroles



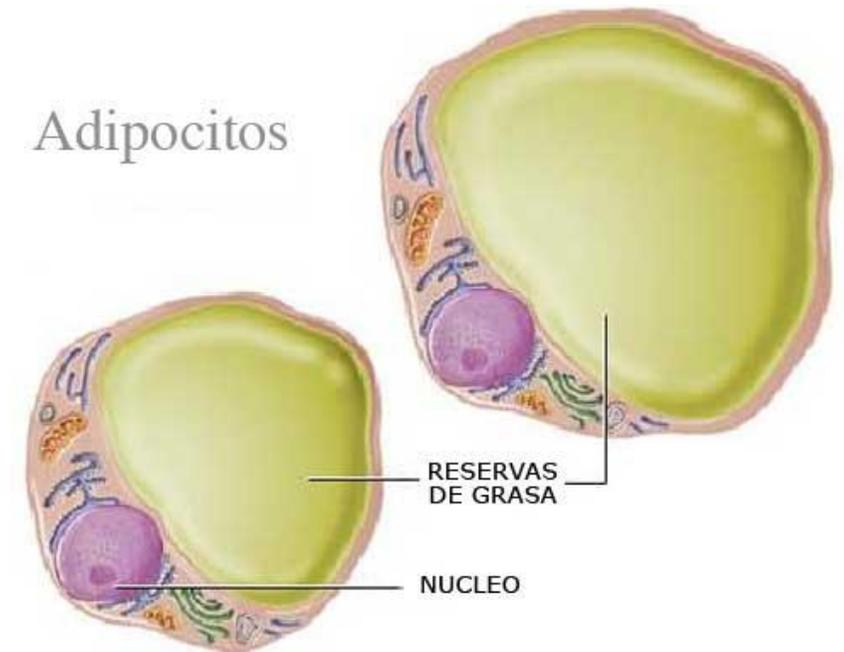
Clasificación de los lípidos

Lípidos SIMPLES - Acilgligeroles

Los triacilglicéridos tienen una importante función biológica → Almacenan energía química en células especializadas denominadas células adiposas o adipositos

- * Los animales tienen una capacidad limitada de almacenar carbohidratos
- * Cuando se sobrepasa la capacidad de transformar los azúcares en glucógeno, se convierten en grasas
- * Algunas plantas (especialmente en semillas y frutos) también pueden almacenar aceites
- * Las grasas y aceites contienen una mayor proporción de enlaces C-H, ricos en energía, que los carbohidratos por lo tanto contienen mayor energía

Las grasas almacenan 6 veces más energía por gramo que el glucógeno

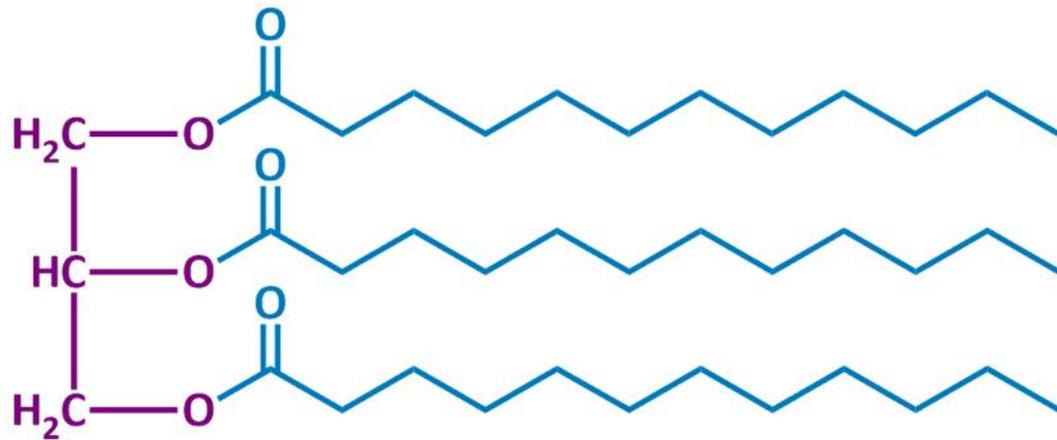


Clasificación de los lípidos

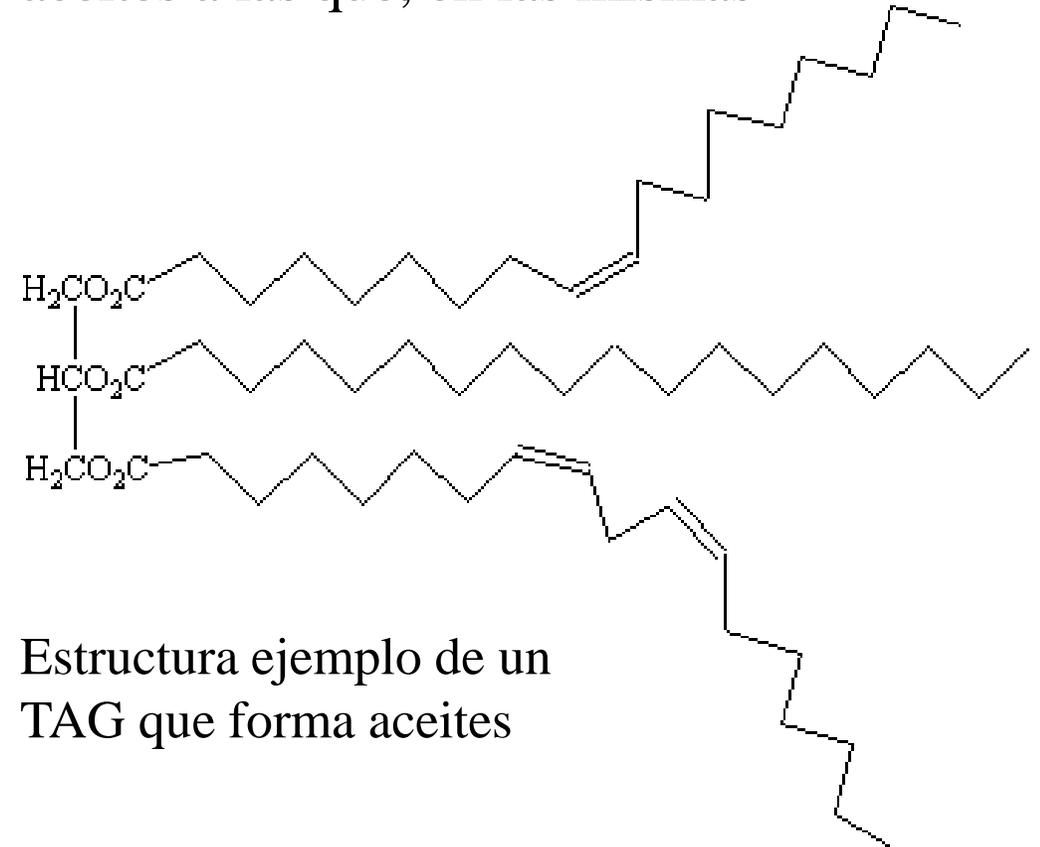
Lípidos SIMPLES - Acilgligeroles

Grasas y aceites

Los aceites y grasas se diferencian solo por sus propiedades físicas: se considera grasas a las mezclas lipídicas que permanecen sólidas a temperatura ambiente y aceites a las que, en las mismas condiciones, son líquidas.



Estructura ejemplo de un TAG que forma grasas

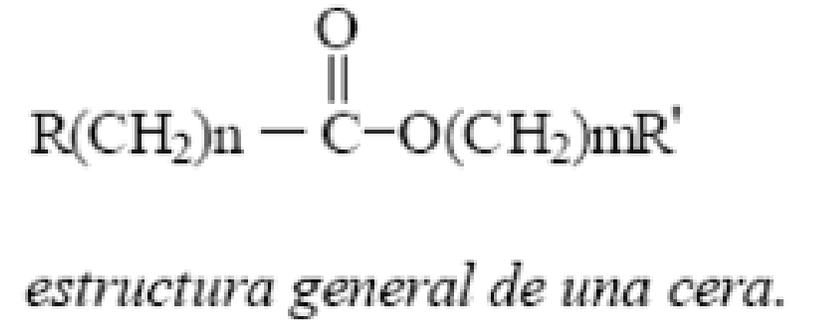


Estructura ejemplo de un TAG que forma aceites

Clasificación de los lípidos

Lípidos SIMPLES - Ceras

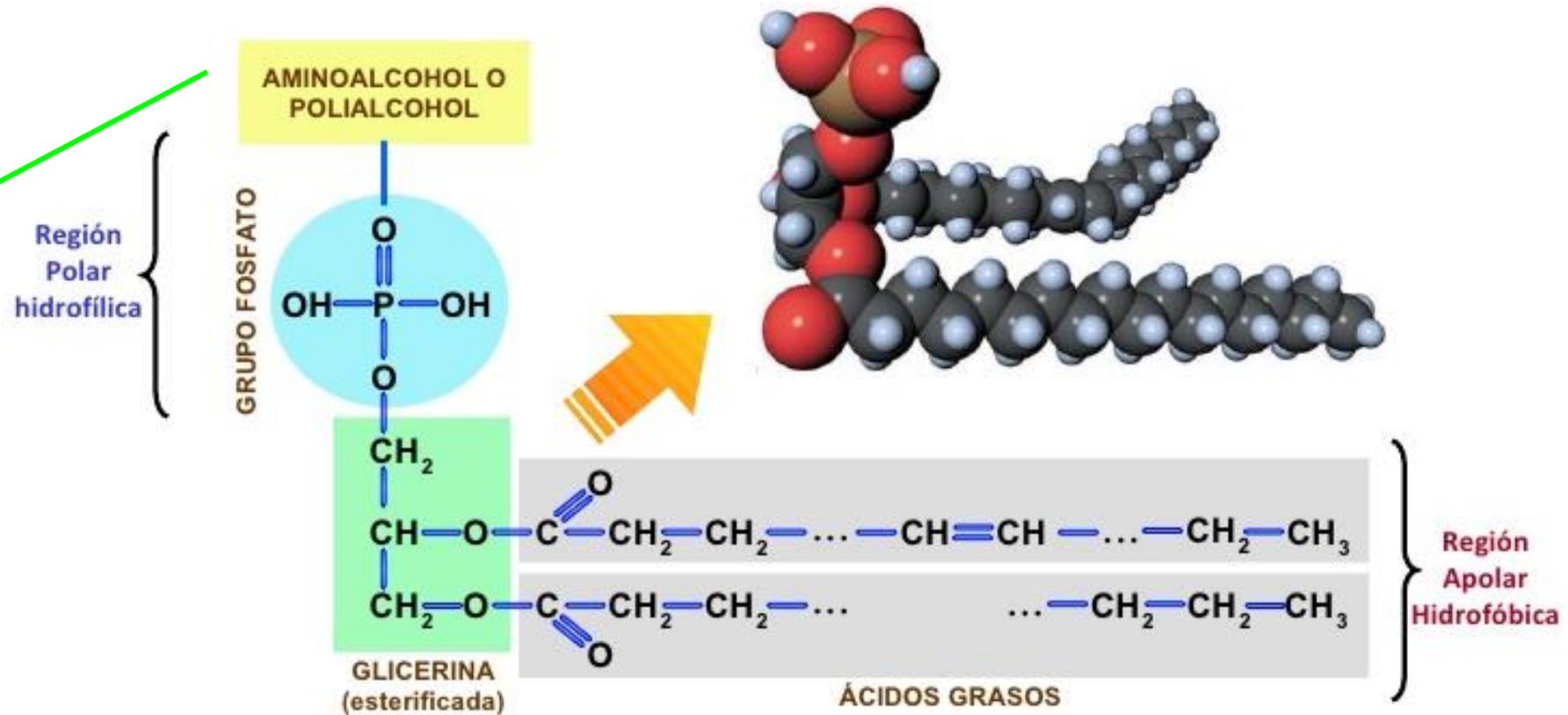
- Son ésteres de alcoholes monovalentes de cadena larga y ácidos grasos
- Son sólidas a temperatura ambiente e insolubles en agua
- Generalmente cumplen funciones de protección y lubricación



Clasificación de los lípidos

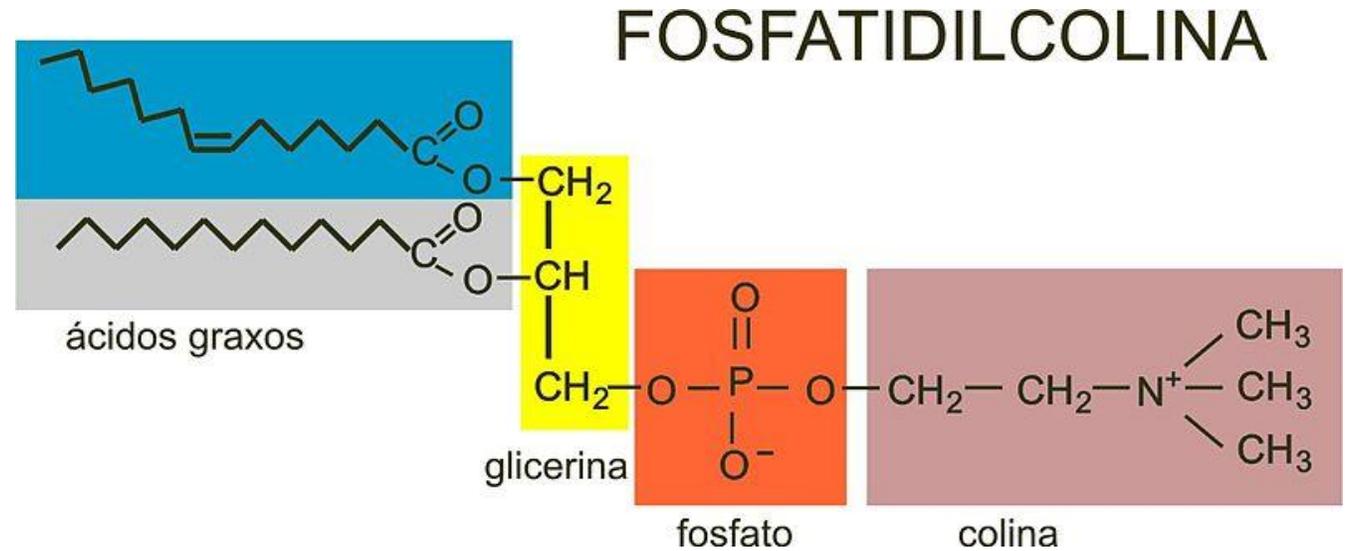
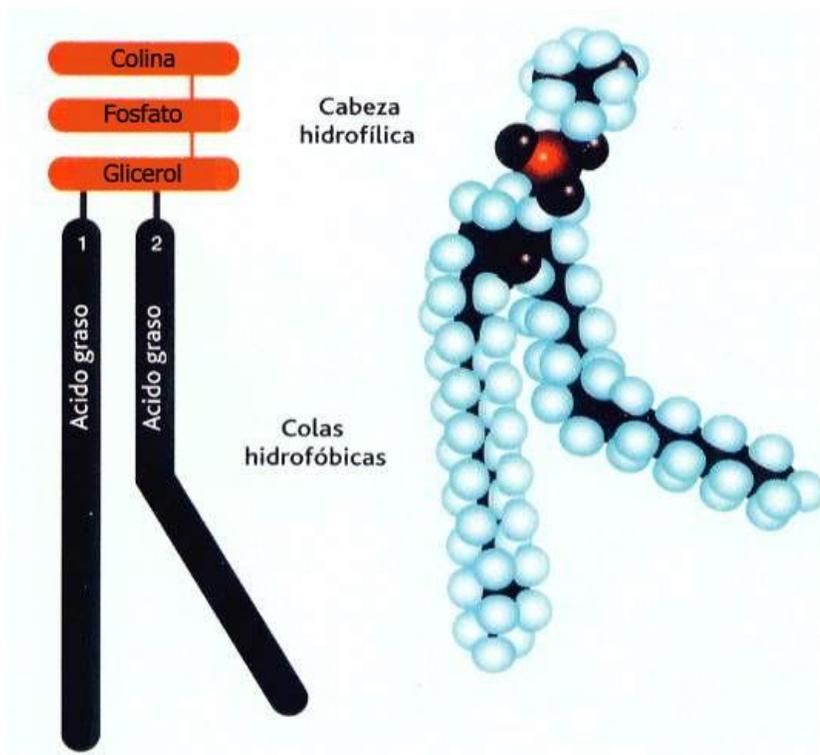
Lípidos COMPLEJOS – Fosfolípidos → Glicerofosfolípidos

Se clasifican de acuerdo a la naturaleza del grupo de su cabeza aminoalcohol



Clasificación de los lípidos

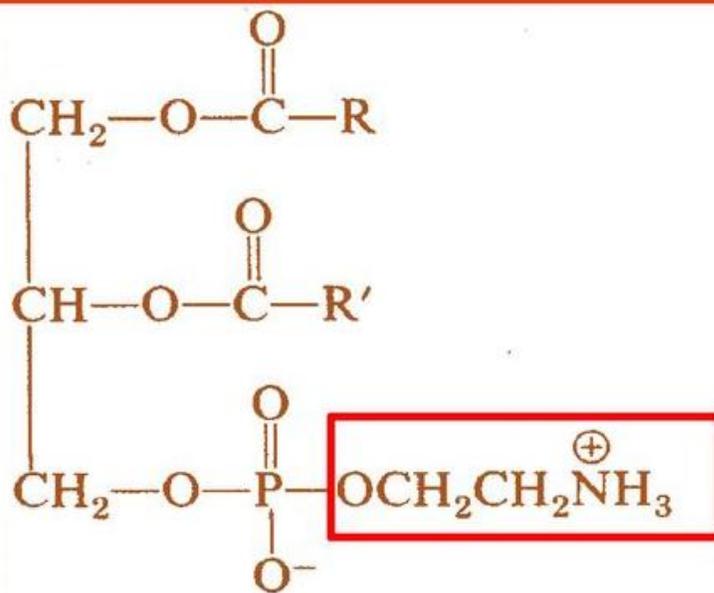
Lípidos COMPLEJOS – Fosfolípidos → Glicerofosfolípidos



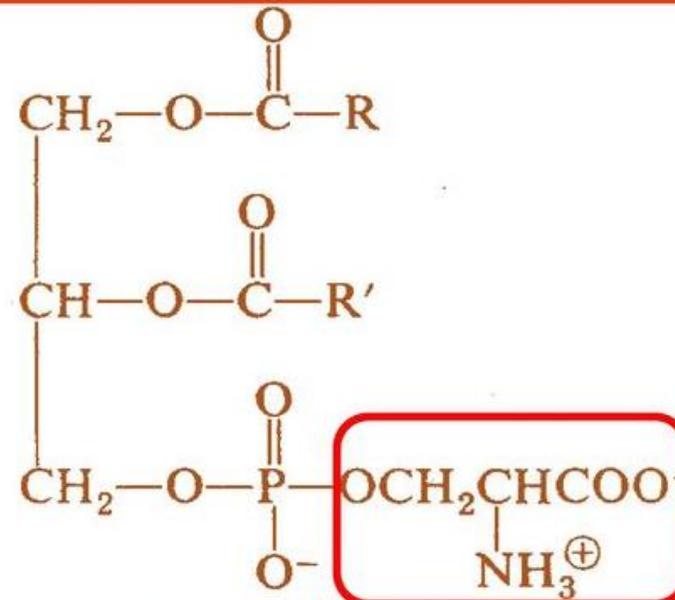
Clasificación de los lípidos

Lípidos COMPLEJOS – Fosfolípidos → Glicerofosfolípidos

CEFALINAS



Fosfatidiletanolamina



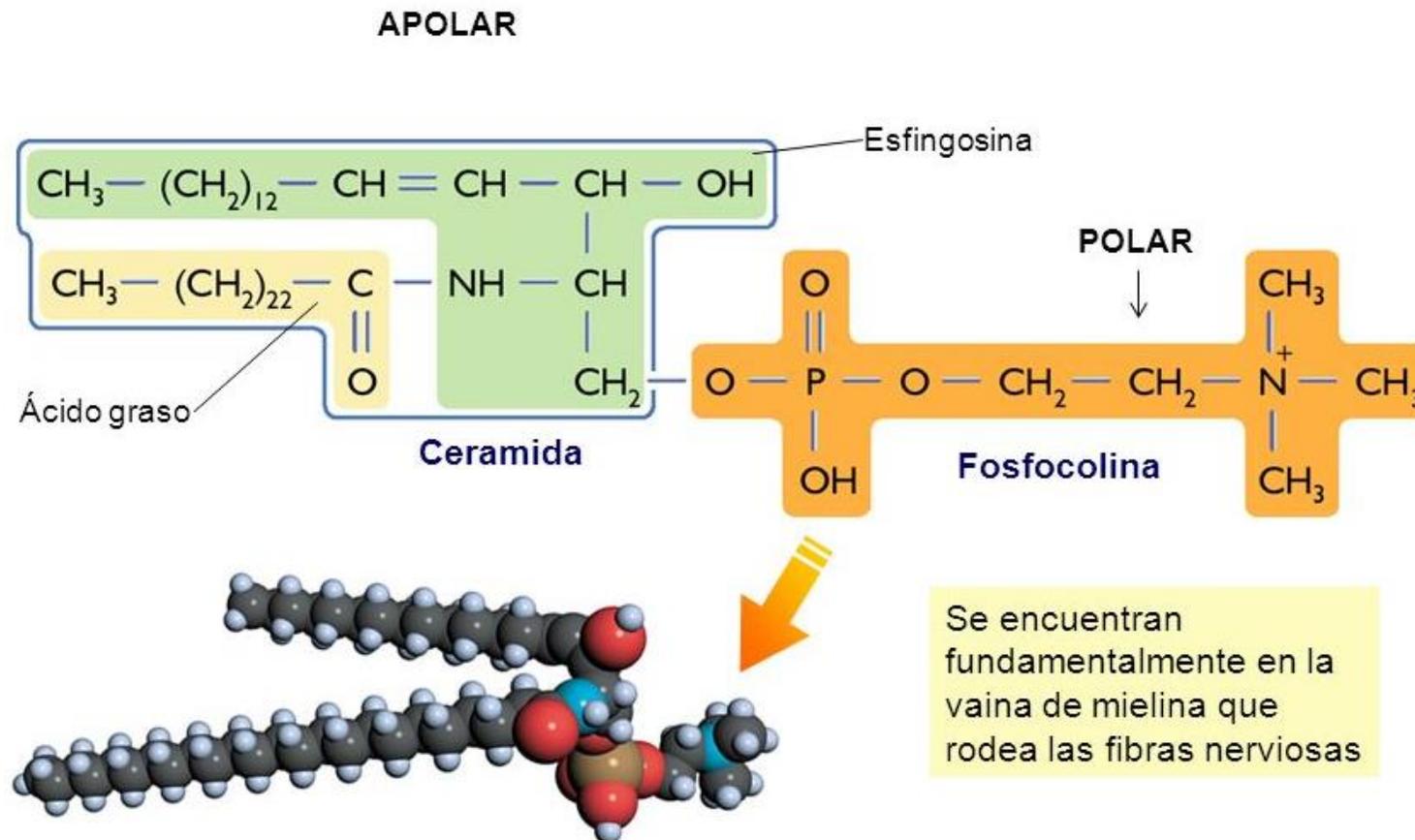
Fosfatidilserina

Cefalinas

Clasificación de los lípidos

Lípidos COMPLEJOS – Fosfolípidos → Esfingolípidos

Son fosfolípidos sin glicerol en su estructura. El más abundante es la esfingomielina, constituida por: un alcohol llamado esfingol o esfingosina, un ácido graso, un ácido fosfórico y una colina



Clasificación de los lípidos

Lípidos COMPLEJOS – Glucolípidos

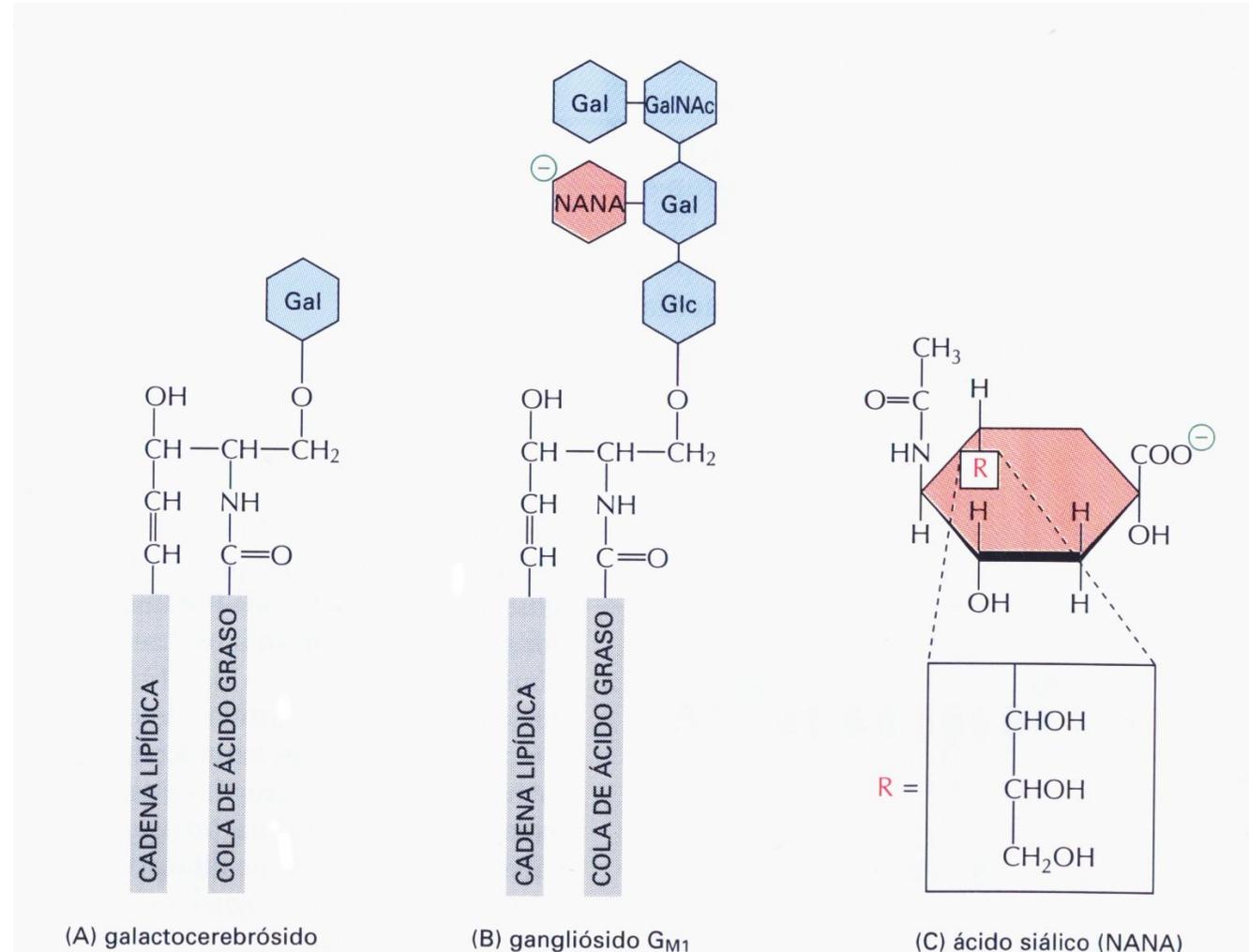
Poseen carbohidratos en su molécula, no tienen fosfato. Los más abundantes en animales son los **cerebrósidos** y **gangliósidos**. Todos ellos compuestos anfipáticos.

Cerebrósidos

Compuestos neutros formados por ceramida (esfingosina + ácido graso) y un monosacárido unido por enlace glucosídico β al C1 de esfingol. Frecuentemente el glúcido es galactosa y se obtiene un galactocerebrósido.

Gangliósidos

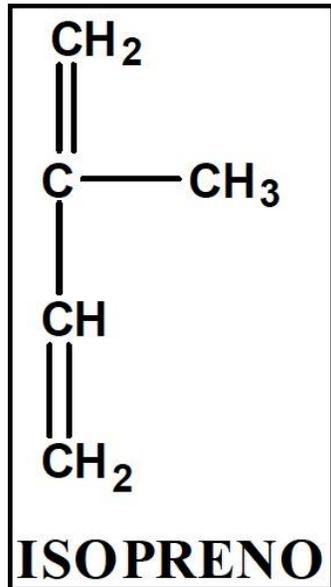
Estructura similar a los cerebrósidos, pero la porción glúcida es de mayor complejidad. Unido a la ceramida posee un oligosacárido y 1 a 3 restos de ácido acetilneurámico (ácido siálico).



Clasificación de los lípidos

Sustancias asociadas a lípidos - TERPENOS

Son compuestos derivados del *isopreno*. Por unión de dos o más unidades de isopreno se forman terpenos.



Clasificación de los lípidos

Sustancias asociadas a lípidos - ESTEROLES

Son compuestos derivados del *ciclopentanoperhidrofenantreno*. De este compuesto derivan otros de gran importancia biológica, entre ellos hormonas sexuales, adrenocorticales, ácidos biliares, vitaminas D, esteroides, etc. Todas las moléculas que poseen este núcleo se denominan esteroides.

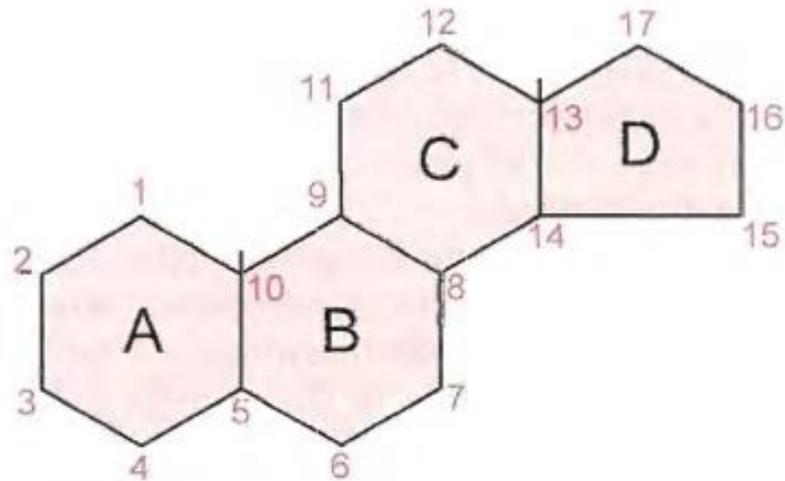
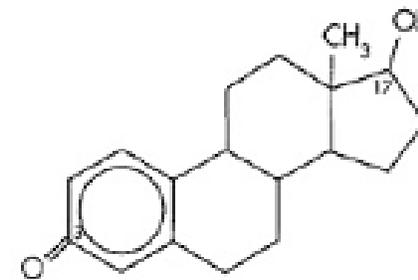
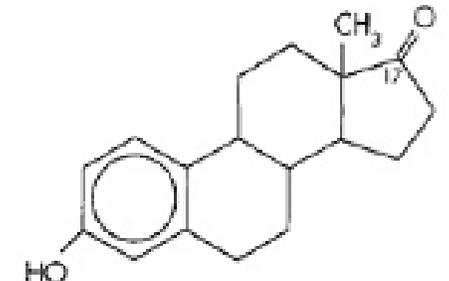


Fig. 5-14. Ciclopentanoperhidrofenantreno.

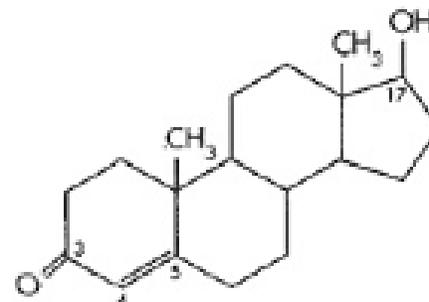


Estradiol

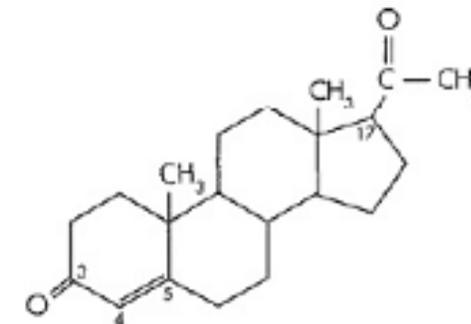


Estrona

Estrógenos



Testosterona

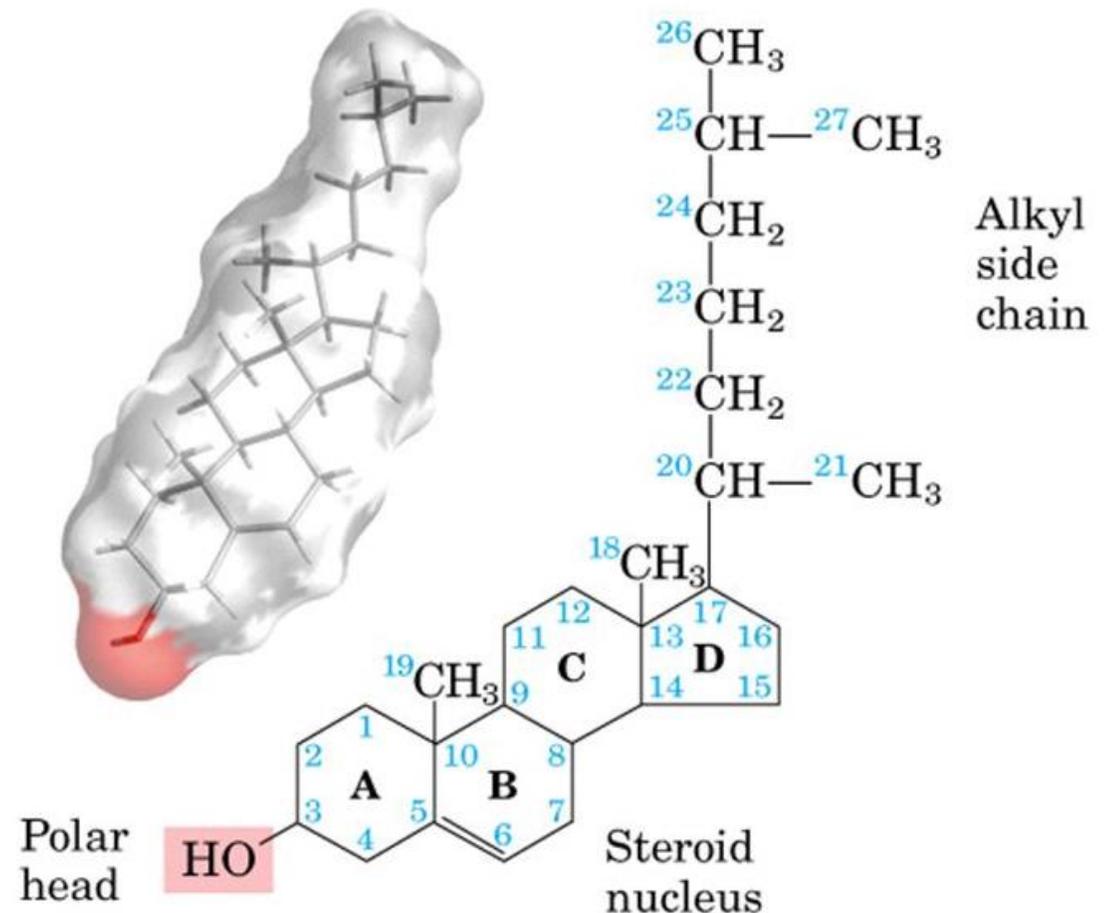


Progesterona

Clasificación de los lípidos

Sustancias asociadas a lípidos – ESTEROLES - Colesterol

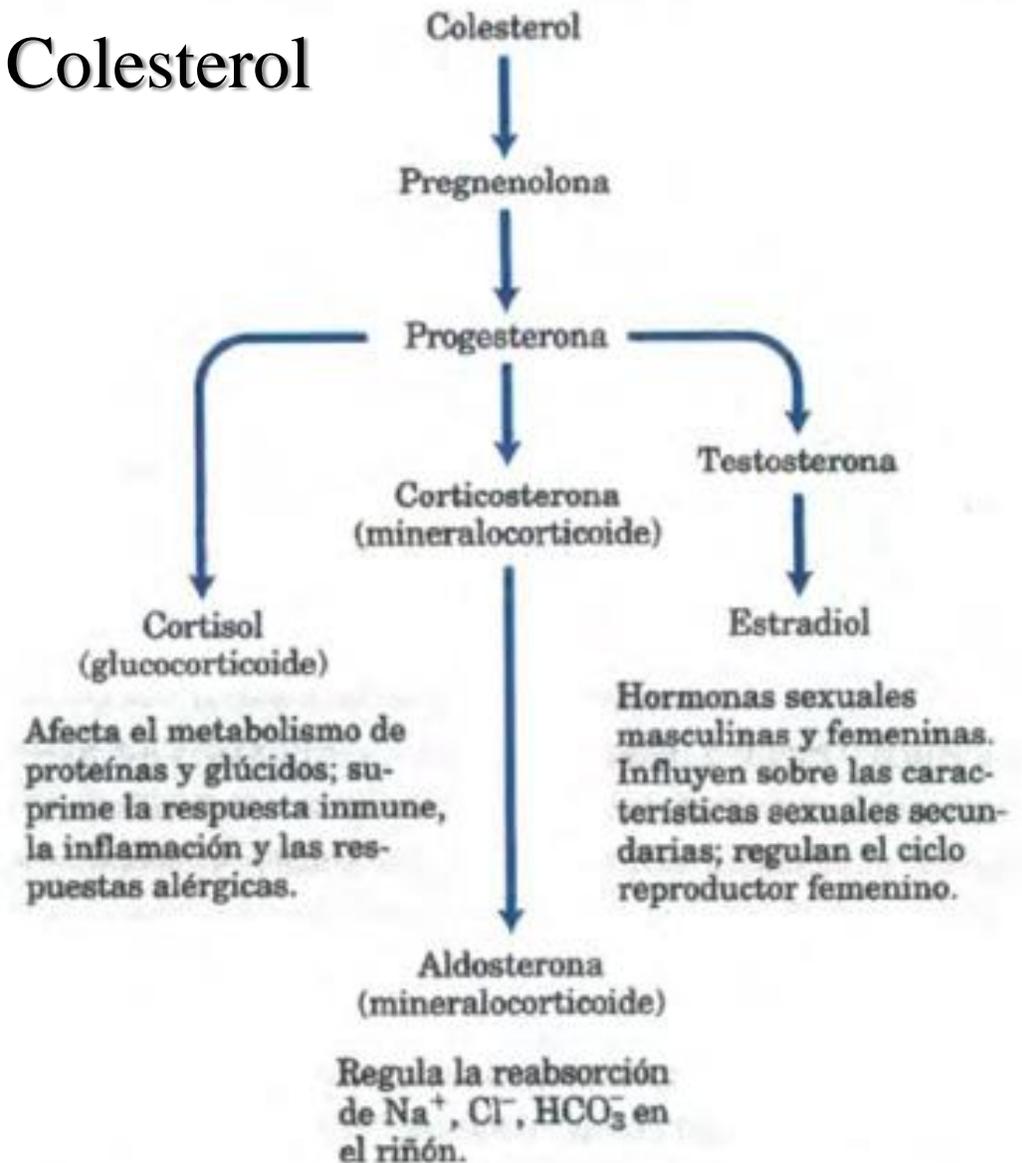
- ✓ Es el esteroles más abundante en los tejidos animales
- ✓ Es la materia prima para la síntesis de una serie de compuestos de intensa actividad biológica: hormonas adrenocorticales y sexuales, ácidos biliares, etc.
- ✓ Esta presente en casi todas las grasas animales
- ✓ Es particularmente importante en la bilis, de la cual puede precipitar dando lugar a la formación de cálculos en vesícula
- ✓ Aunque no se asemeja estructuralmente a los otros lípidos, se los agrupa con ellos porque son insolubles en agua
- ✓ Se sintetiza en el hígado a partir de ácidos grasos saturados y también se obtiene de la dieta



Clasificación de los lípidos

Sustancias asociadas a lípidos – ESTEROLES - Colesterol

- La mayor parte de la síntesis de colesterol en los vertebrados tiene lugar en el hígado.
- El colesterol y sus ésteres son transportados en la sangre en lipoproteínas plasmáticas.
- Todos los tejidos animales en crecimiento necesitan colesterol para la síntesis de membranas, y algunos órganos utilizan colesterol como precursor para la producción de hormonas esteroideas.
- El colesterol también es precursor de la síntesis de vitamina D.

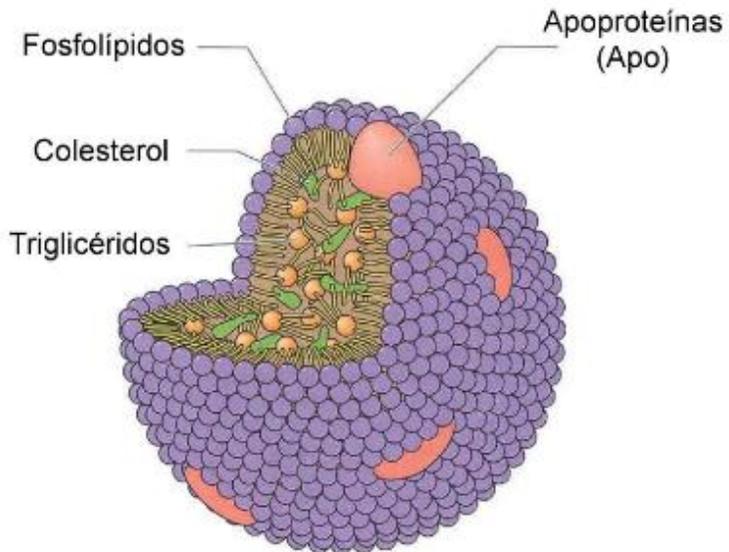


Clasificación de los lípidos

Lípidos COMPLEJOS – Lipoproteínas

LIPOPROTEÍNAS

Son proteínas conjugadas: Lípido + proteína
Ayudan a la solubilidad y transporte de lípidos en la sangre
Tienen una región polar (exterior) hidrofílica y una región no polar (interior) hidrofóbica



QUILOMICRON

Entrega los TAG de la dieta a tejidos periféricos y el colesterol a la dieta al Hígado en forma de quilomicrones residuales.

VLDL

Entrega los TAG del Hígado a Tejidos periféricos y es secretada por el Hígado

IDL

Se forma de la degradación de VLDL entrega los TAG y colesterol al hígado

LDL

Se forma de la degradación de IDL, entrega colesterol hepático a tejidos periféricos. Además abunda entre el 60 y 75%.

HDL

Secretada por el Hígado y el intestino. Su función es proveer la Apo A y Apo-C así como el transporte del colesterol de los tejidos periféricos al Hígado. (15-35%)



Clasificación de los lípidos

Lípidos COMPLEJOS – Lipoproteínas

LIPOPROTEÍNAS

- Las VLDL transportan colesterol, ésteres de colesterol y TAG desde el hígado a otros tejidos, donde los TAG se degradan por la lipoproteína lipasa, convirtiéndose en LDL.
- Las LDL son ricas en colesterol y sus ésteres.
- La HDL elimina el colesterol de la sangre transportándolo hasta el hígado.

QUILOMICRON

Entrega los TAG de la dieta a tejidos periféricos y el colesterol a la dieta al Hígado en forma de quilomicrones residuales.

VLDL

Entrega los TAG del Hígado a Tejidos periféricos y es secretada por el Hígado

IDL

Se forma de la degradación de VLDL entrega los TAG y colesterol al hígado

LDL

Se forma de la degradación de IDL, entrega colesterol hepático a tejidos periféricos. Además abunda entre el 60 y 75%.

HDL

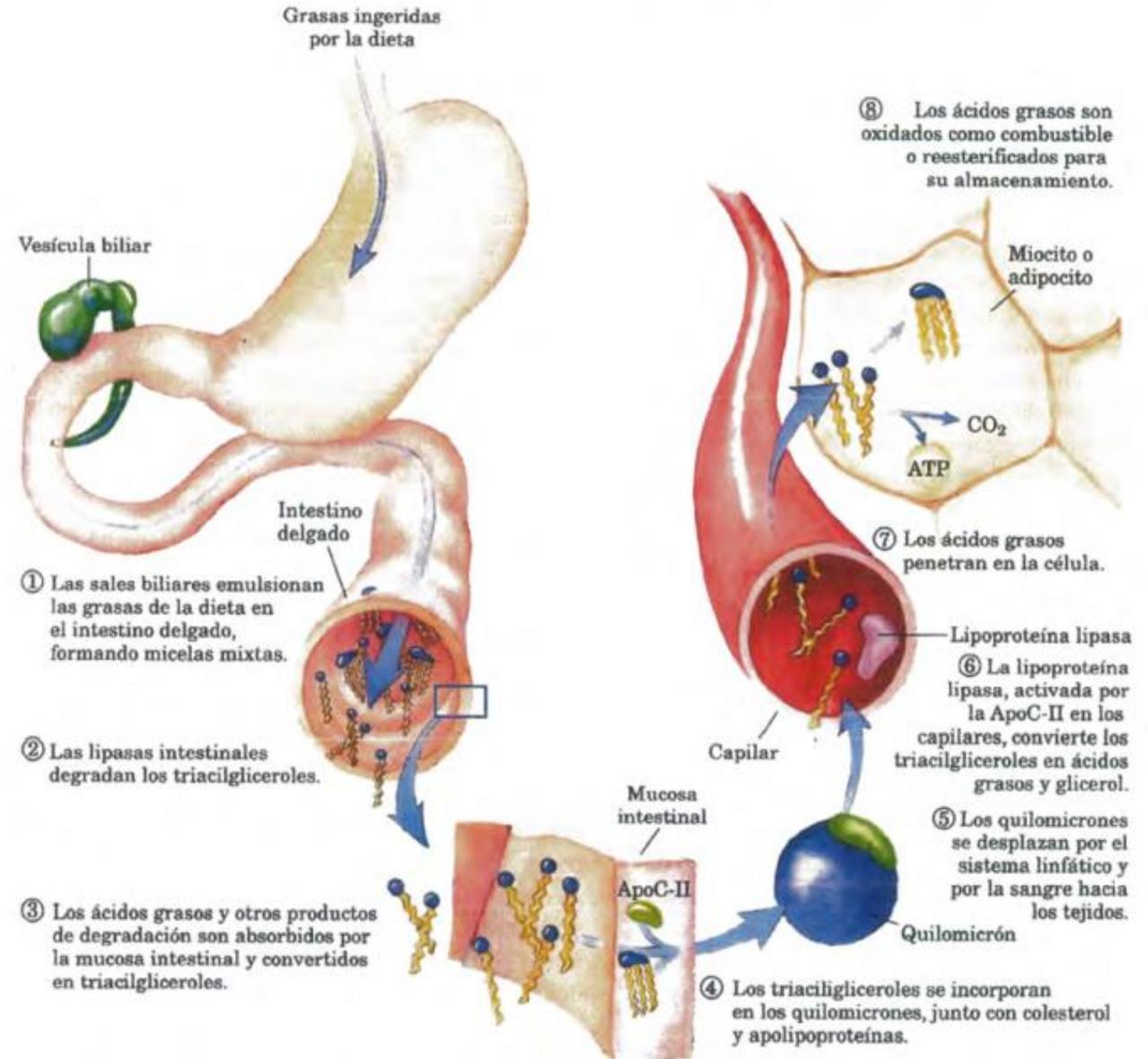
Secretada por el Hígado y el intestino. Su función es proveer la Apo A y Apo-C así como el transporte del colesterol de los tejidos periféricos al Hígado. (15-35%)



Digestión y absorción de lípidos

<https://www.youtube.com/watch?v=m1PCXbPGcgg>

- ① Las sales biliares emulsionan las grasas de la dieta en el intestino delgado, formando micelas mixtas.
- ② Las lipasas intestinales degradan los triacilglicérols.
- ③ Los ácidos grasos y otros productos de degradación son absorbidos por la mucosa intestinal y convertidos en triacilglicérols.
- ④ Los triacilglicérols se incorporan en los quilomicrones, junto con colesterol y apolipoproteínas.



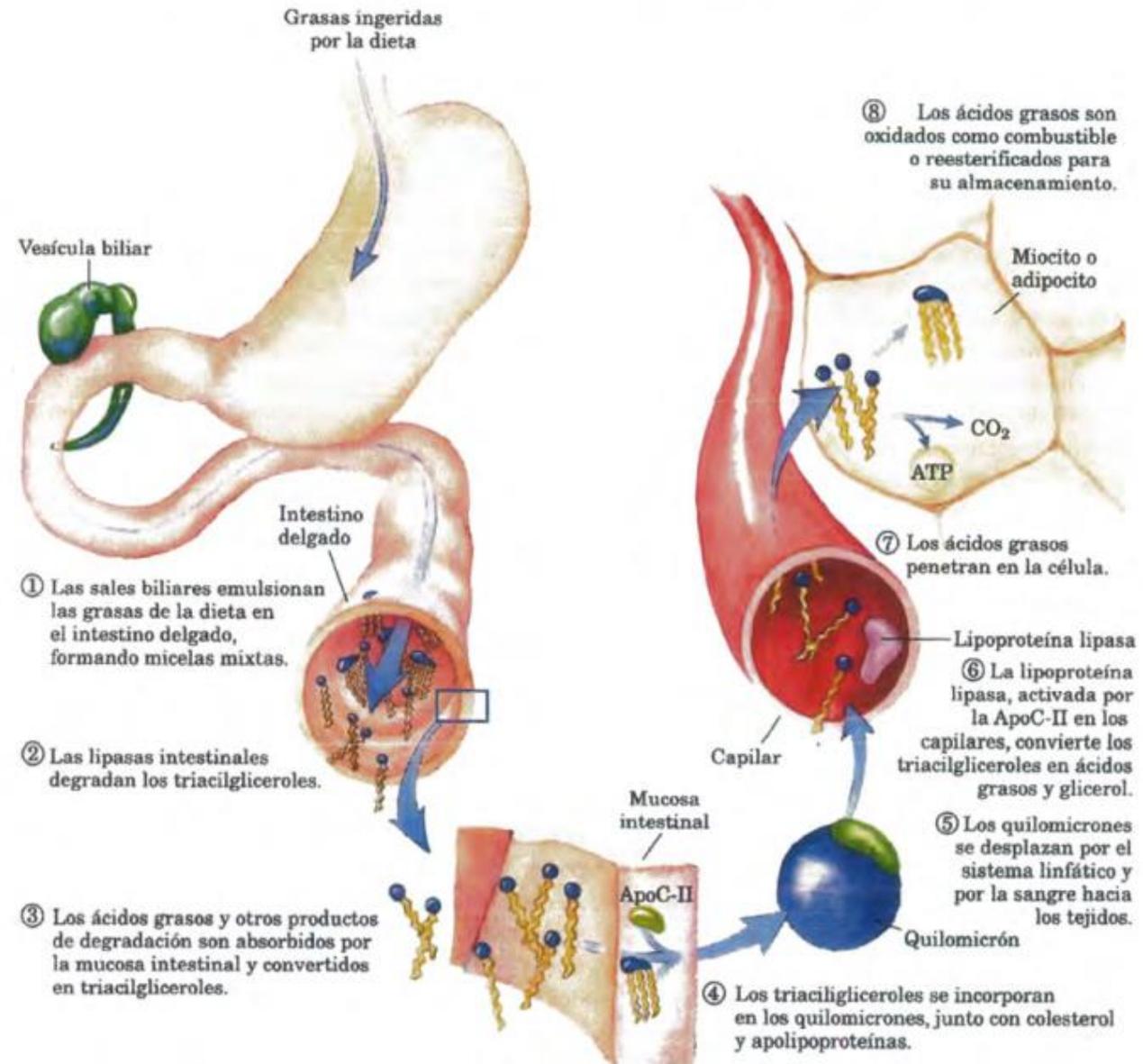
Digestión y absorción de lípidos

⑤ Los quilomicrones se desplazan por el sistema linfático y por la sangre hacia los tejidos.

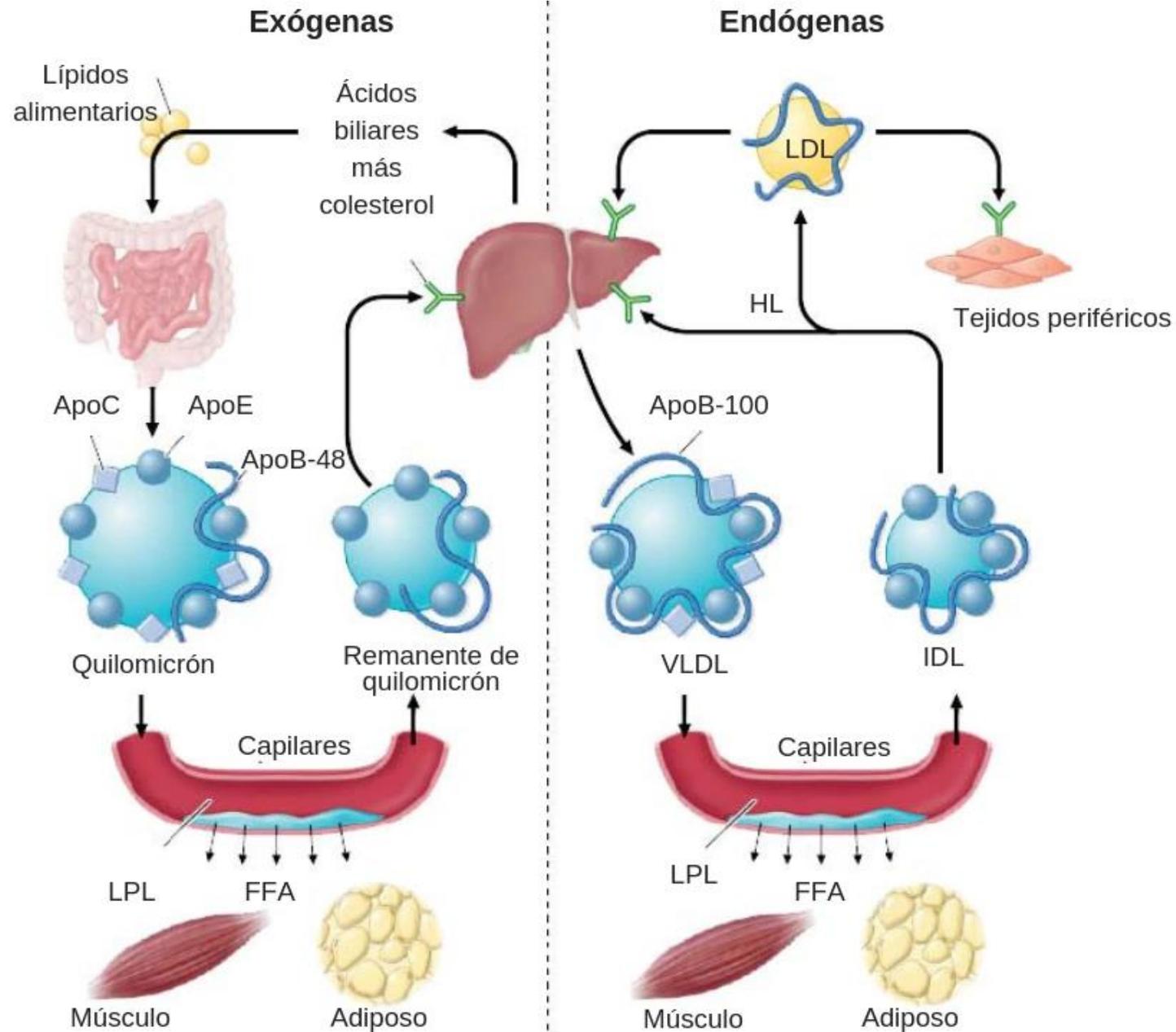
⑥ La lipoproteína lipasa, activada por la ApoC-II en los capilares, convierte los triacilglicerol en ácidos grasos y glicerol.

⑦ Los ácidos grasos penetran en la célula.

⑧ Los ácidos grasos son oxidados como combustible o reesterificados para su almacenamiento.



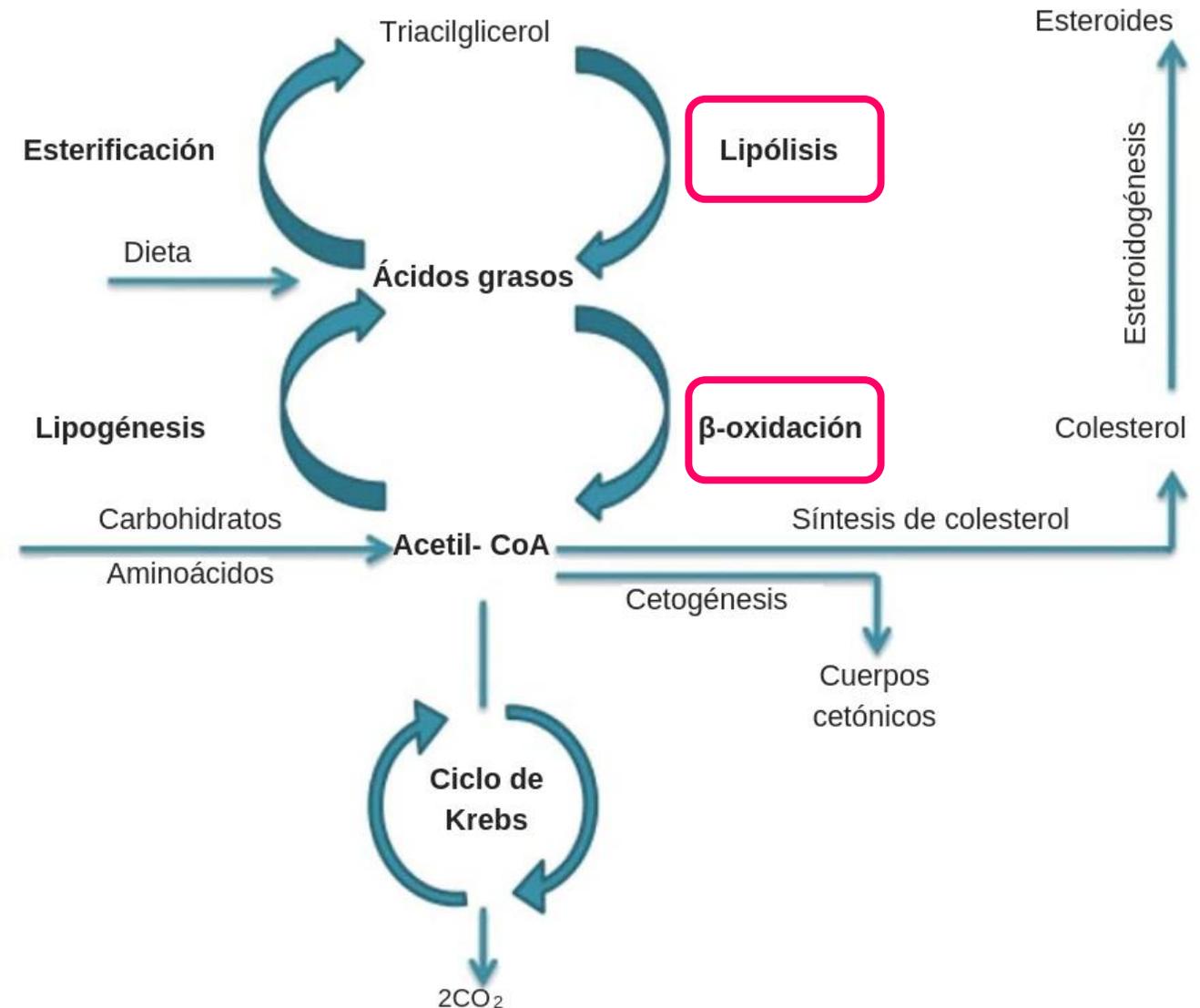
Unidad IX: Lípidos



LDLR: receptor lipoproteína de baja densidad; LDL: lipoproteína de baja densidad, FFA: ácidos grasos libres, LPL: lipoproteína lipasa, HL: lipasa hepática, IDL: lipoproteína de densidad intermedia; VLDL: lipoproteína de muy baja densidad

Catabolismo de los lípidos

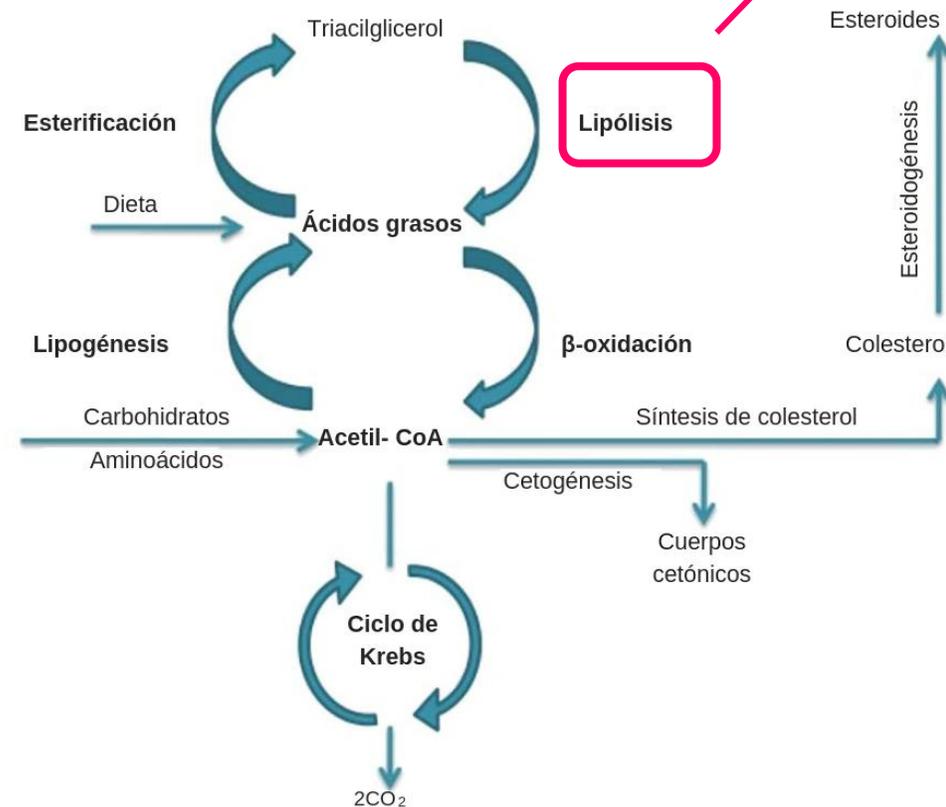
Cuando existe necesidad de energía metabólica se movilizan las reservas de TAG almacenados en los tejidos adiposo y se transportan hacia otros tejidos (musculo, corazón, riñón) donde los AG de los TAG se oxidan para producir energía.



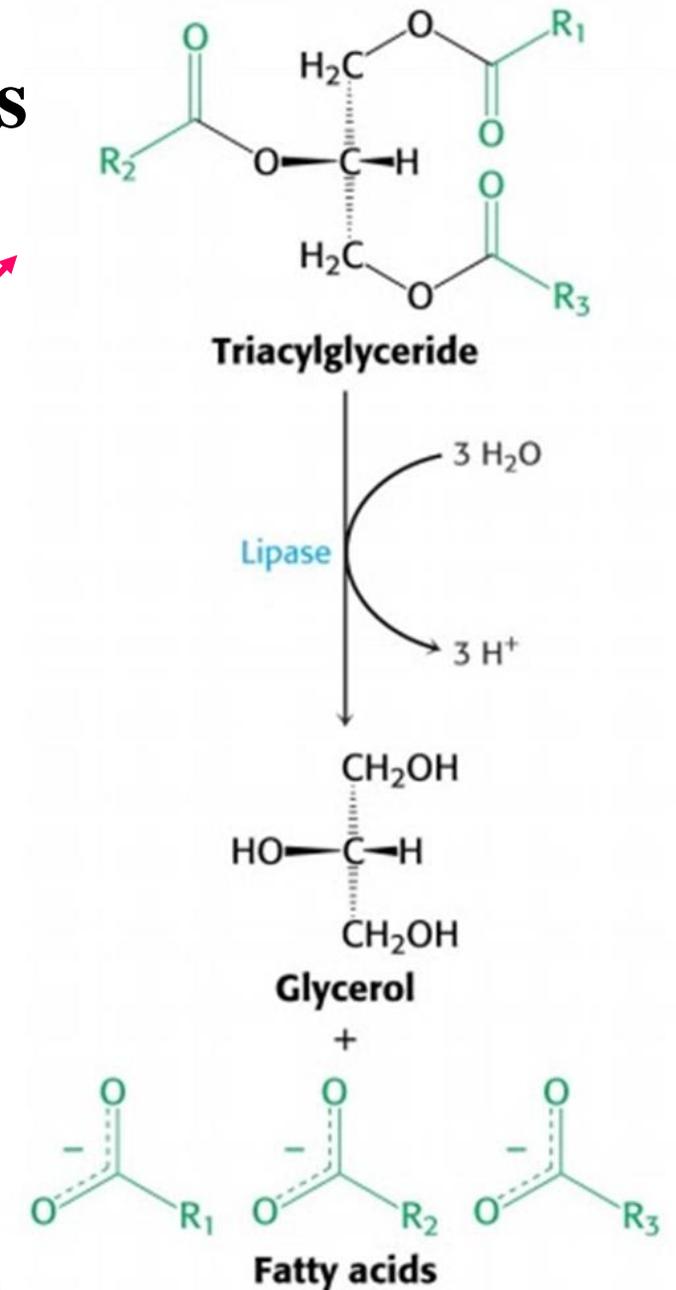
Catabolismo de los lípidos

Lipólisis

Los TAG deben ser hidrolizados totalmente antes de su utilización. Los productos (ácidos grasos y glicerol), se liberan al plasma y penetran en las células para su utilización siguiendo distintas vías metabólicas.

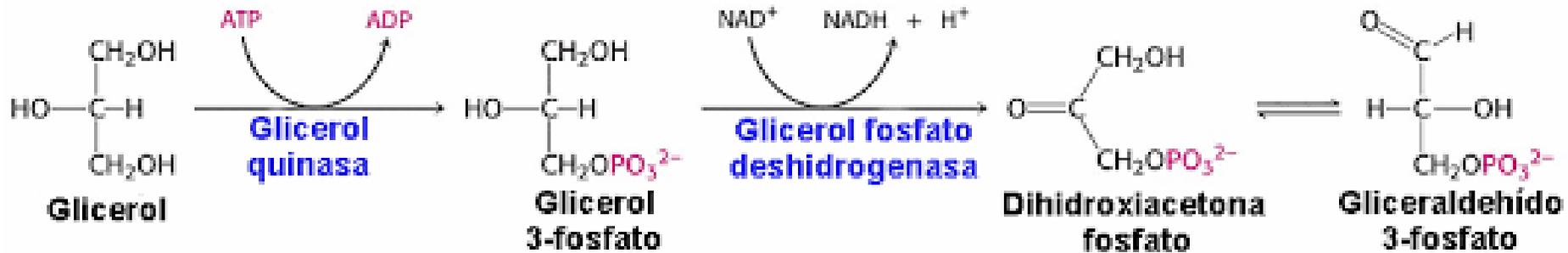


El glicerol generado en la lipólisis, es captado por células que son capaces de metabolizarlo



Catabolismo de los lípidos

Metabolismo del glicerol

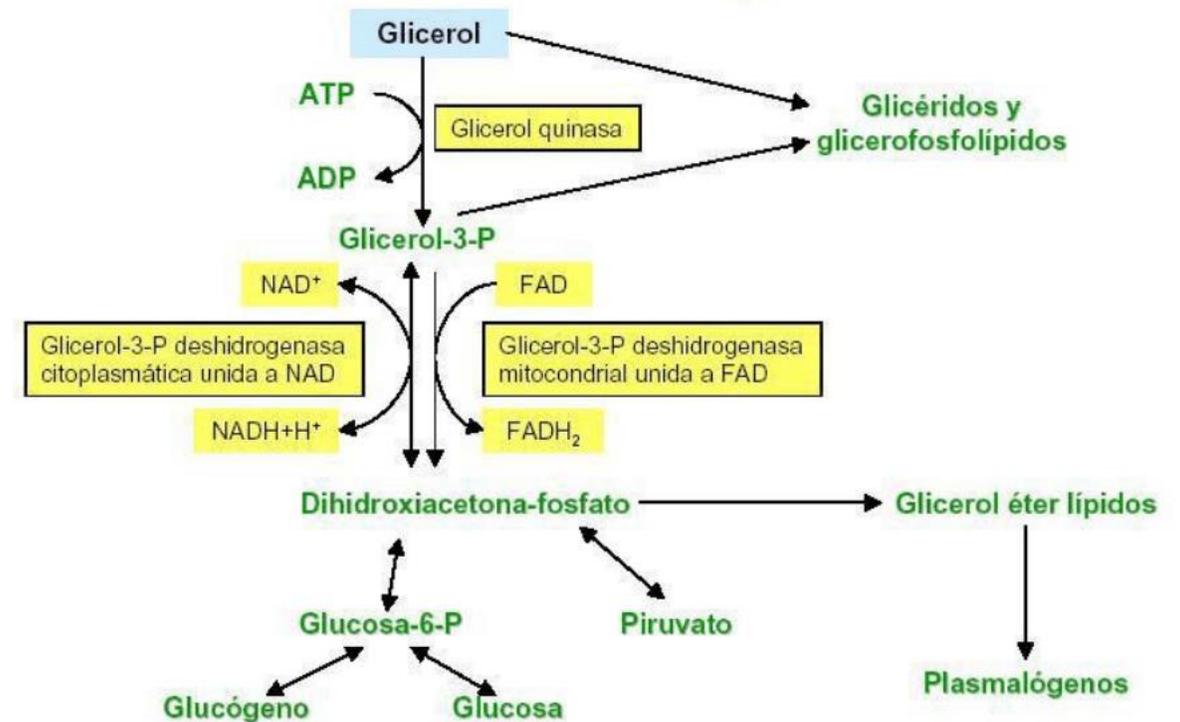


La utilización de glicerol exige la fosforilación previa por lo que solo ocurre en tejidos que tiene gliceroquinasa (hígado, riñón, intestino y glándulas mamarias).

Las triosas fosfato formadas pueden continuar a su total degradación en el camino de la glucólisis y el ciclo del ácido cítrico.

También pueden ir hacia la vía gluconeogénica para formar glucosa o glucógeno.

El glicerol-3P es un metabolito importante en vías de síntesis de TAG y glicerofosfolípidos.



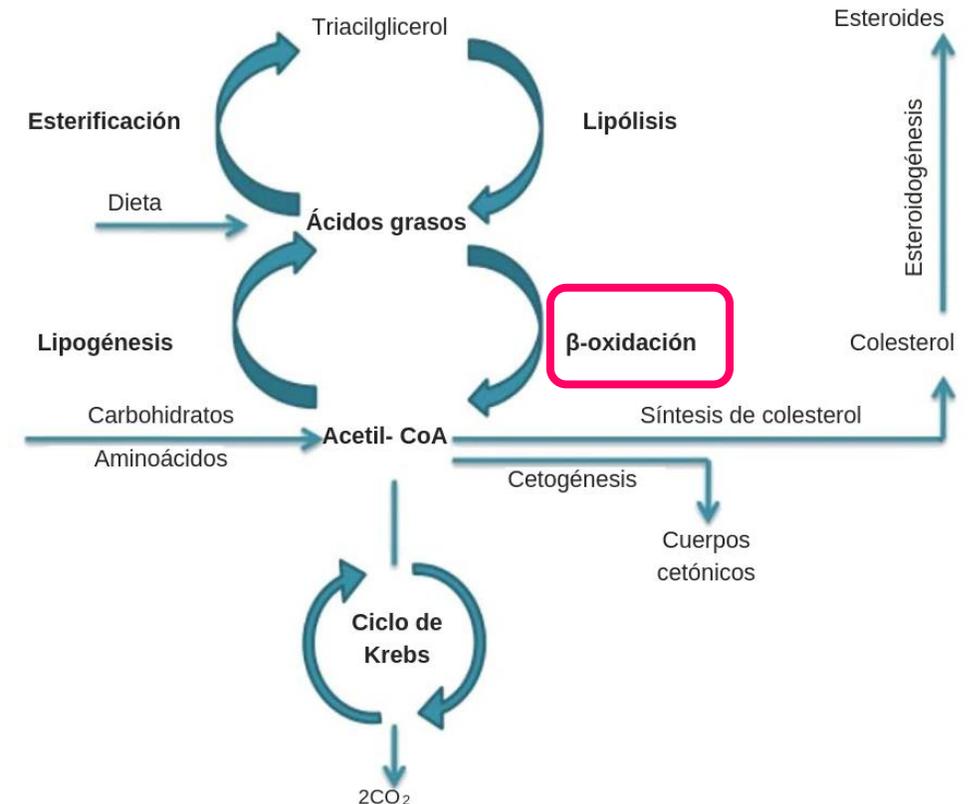
Catabolismo de los lípidos

- Muchos tejidos, en especial el hepático, muscular, miocárdico, renal y adiposo, tienen capacidad de oxidar ácidos grasos de cadena larga.
- El principal proceso de degradación comprende la oxidación del carbono β del ácido graso (de allí el nombre de β -oxidación).

Esta vía involucra enzimas localizadas en la matriz mitocondrial. La proximidad con la cadena respiratoria facilita la transferencia de equivalentes de reducción y la producción de ATP por fosforilación oxidativa

Antes de iniciar el proceso de oxidación deben cumplirse dos etapas de preparación:

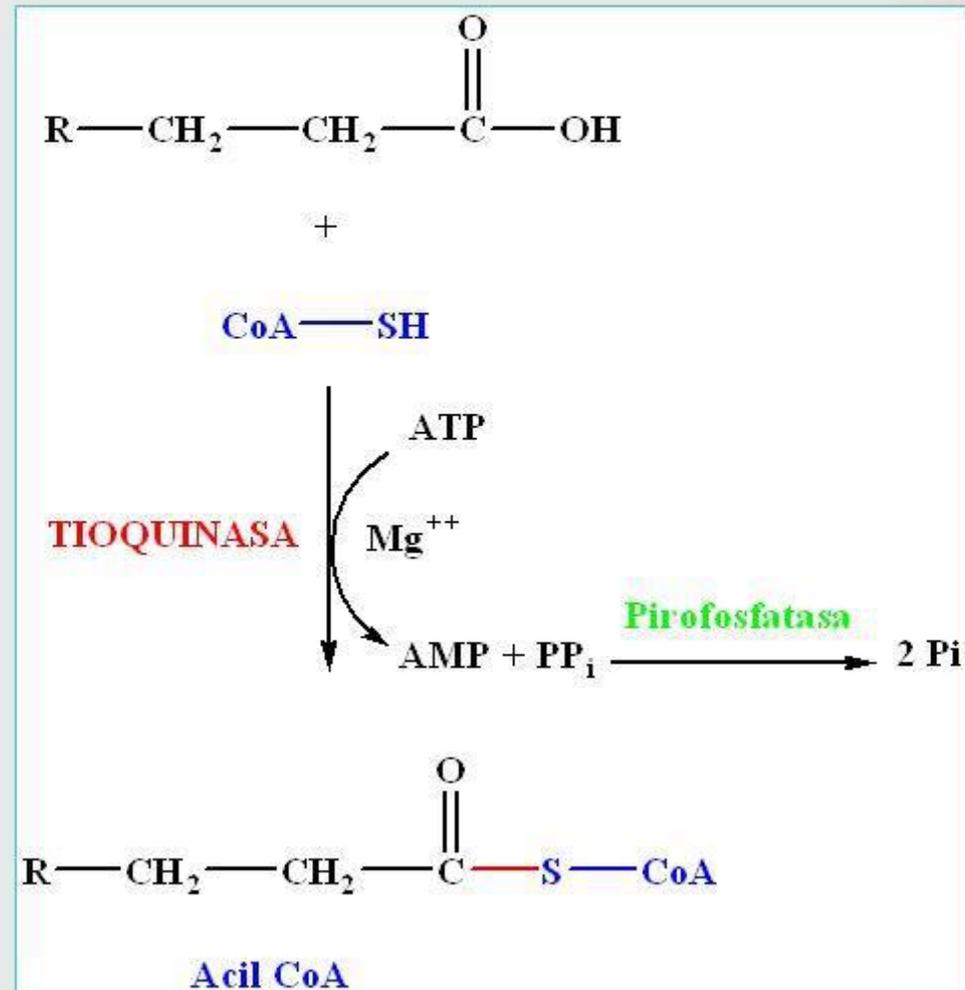
1. Activación del ácido graso
2. Transporte al interior de la mitocondria



Catabolismo de los lípidos

β -oxidación. Primer paso de preparación: Activación del ácido graso

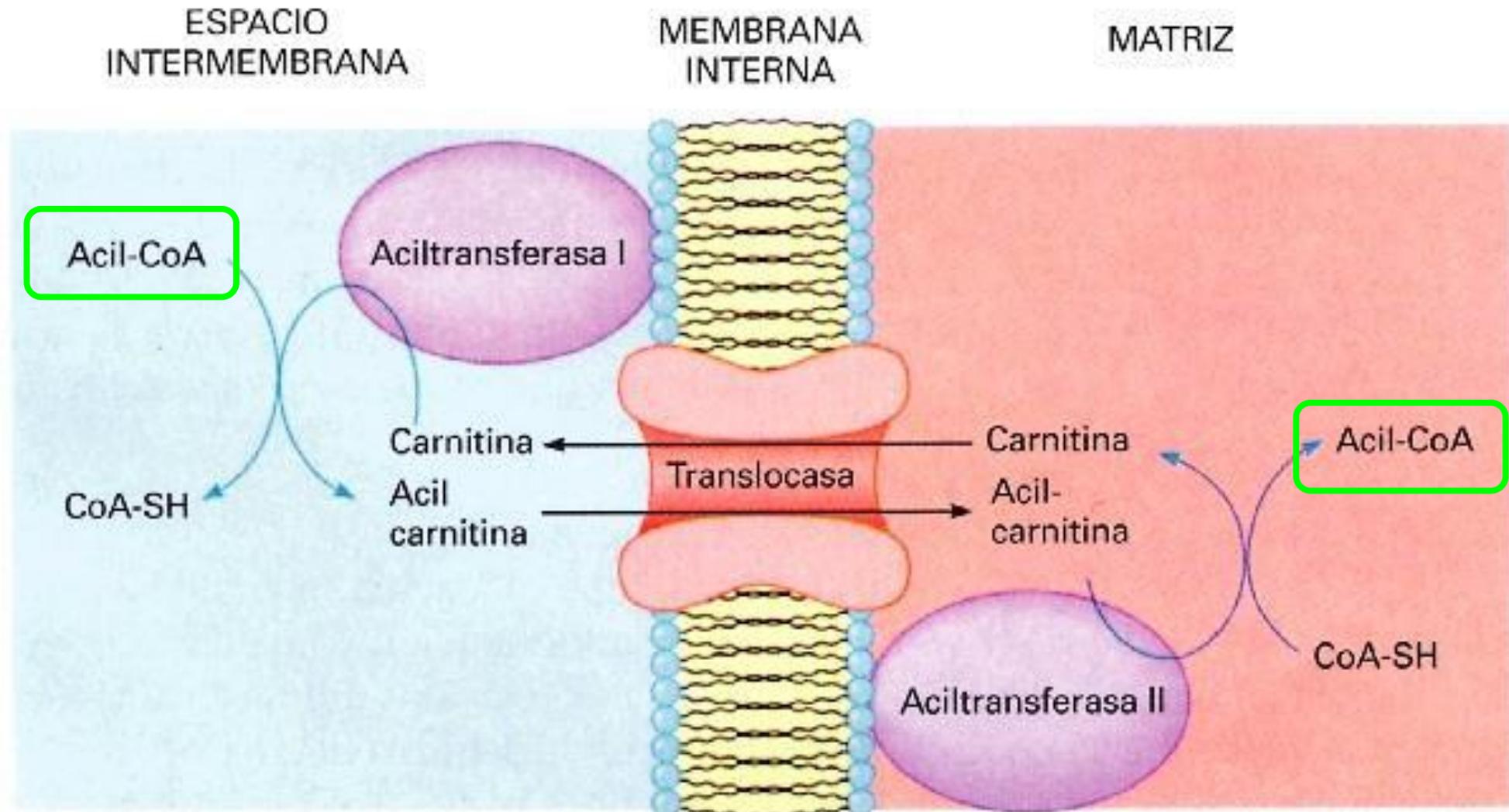
- ❖ Ocorre en el **Citosol**.
- ❖ La reacción es catalizada por la **TIOQUINASA** o **Acil CoA sintetasa**.
- ❖ El pirofosfato es hidrolizado por una **PIROFOSFATASA** (esto hace que la reacción sea irreversible).



Catabolismo de los lípidos

β -oxidación. Segundo paso de preparación: Transporte a la mitocondria

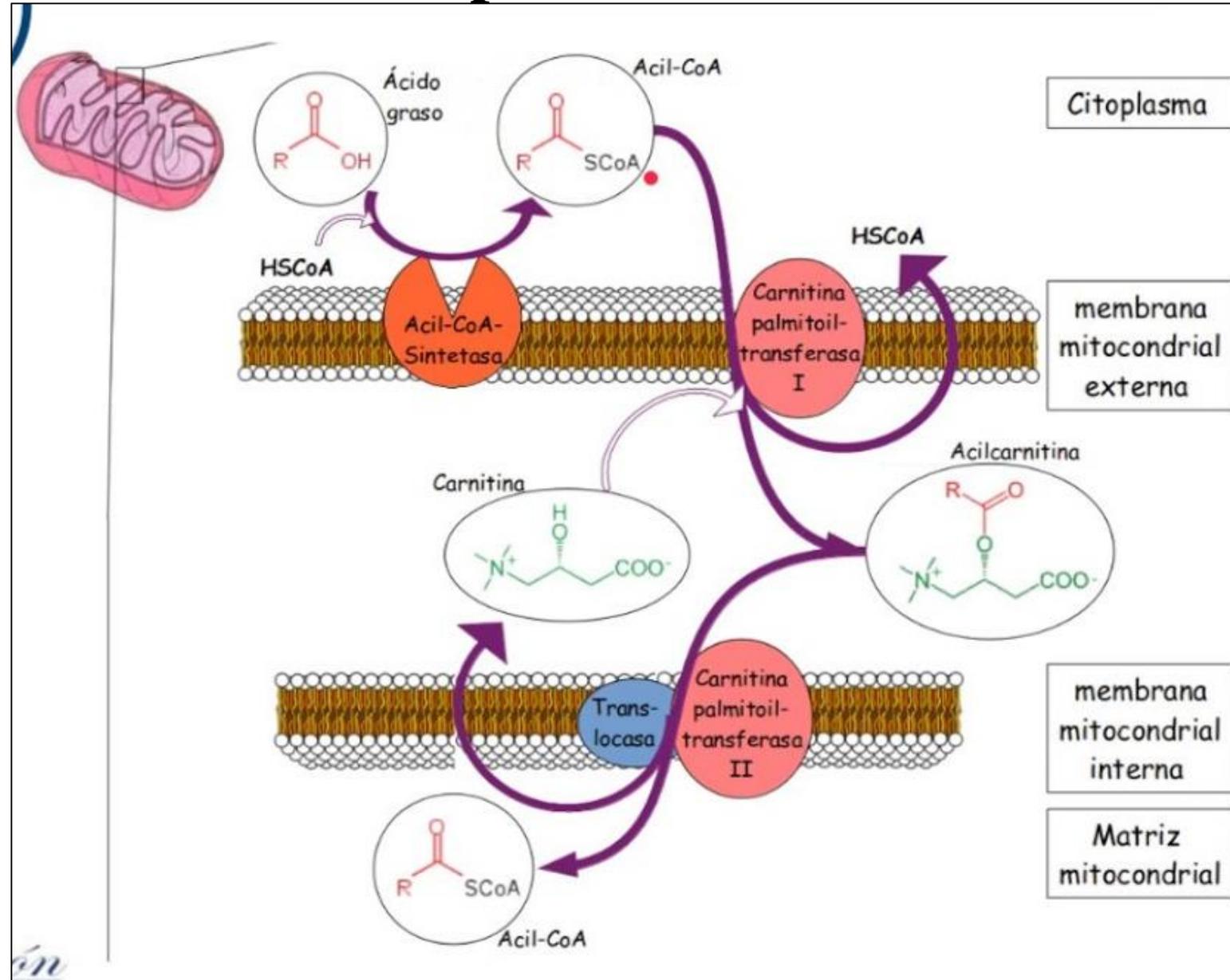
El acilo del acil-CoA es transferido a un compuesto que es transportado a través de la membrana interna



Los AG de menos de 12 carbonos ingresan a la matriz mitocondrial sin necesidad de ser transferidos a la carnitina

Catabolismo de los lípidos

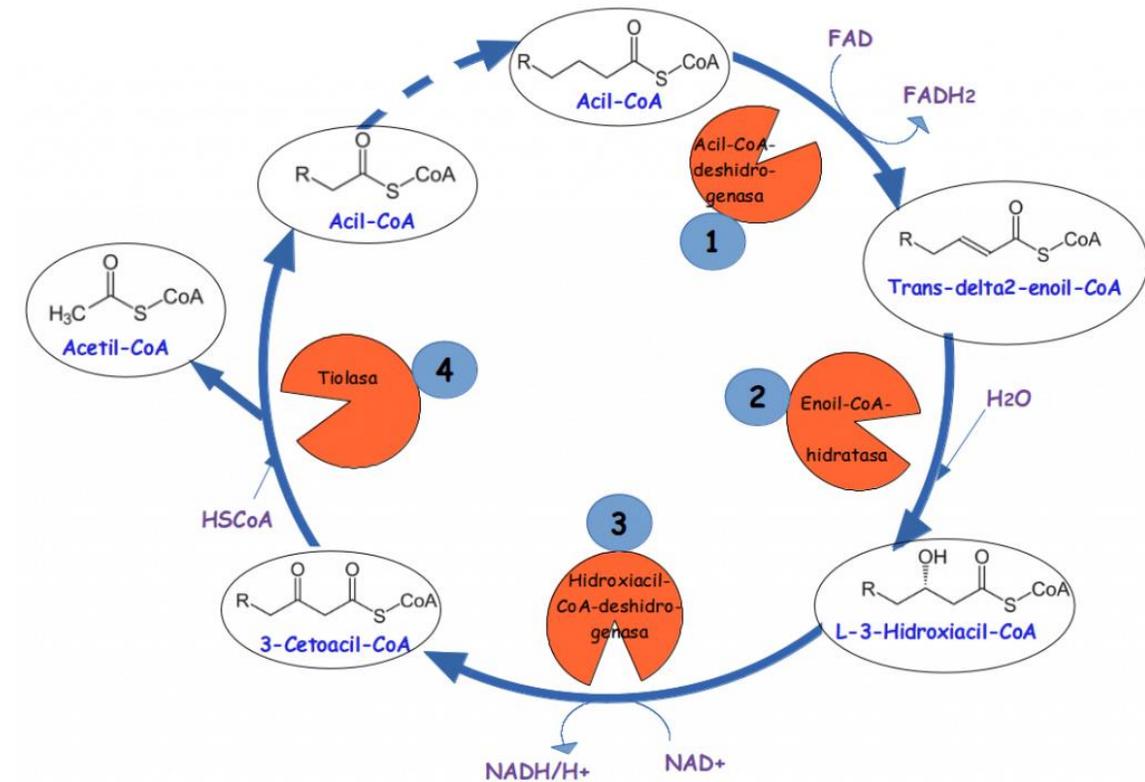
β -oxidación. Activación y transporte de los AG al interior de la mitocondria



Catabolismo de los lípidos

β -oxidación

- ✓ El acil-CoA inicia en la matriz mitocondrial el proceso de oxidación
- ✓ Comprende una serie de cuatro reacciones que producen el acortamiento de dos carbonos de la cadena del acilo en cada vuelta del ciclo
- ✓ Se produce una molécula de Acetil-CoA por cada ciclo
- ✓ Los ciclos se repiten tantas veces como sea necesario para reducir toda la cadena a segmentos de dos carbonos
- ✓ El Acetil-CoA generado en cada ciclo, ingresa al ciclo de Krebs para la producción de energía



Catabolismo de los lípidos

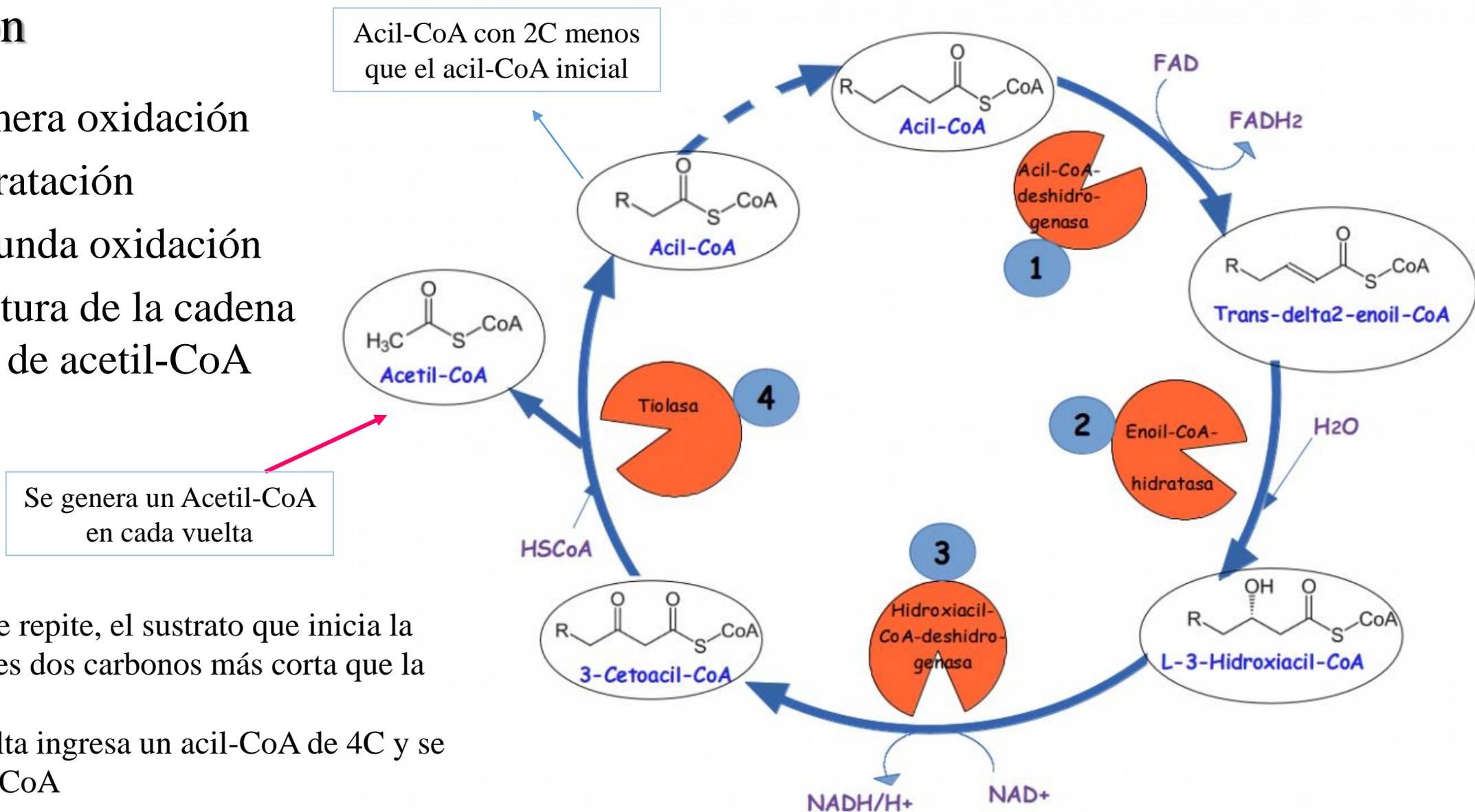
β -oxidación

Paso 1: Primera oxidación

Paso 2: Hidratación

Paso 3: Segunda oxidación

Paso 4: Ruptura de la cadena y liberación de acetil-CoA



Si bien el ciclo se repite, el sustrato que inicia la siguiente vuelta es dos carbonos más corta que la anterior

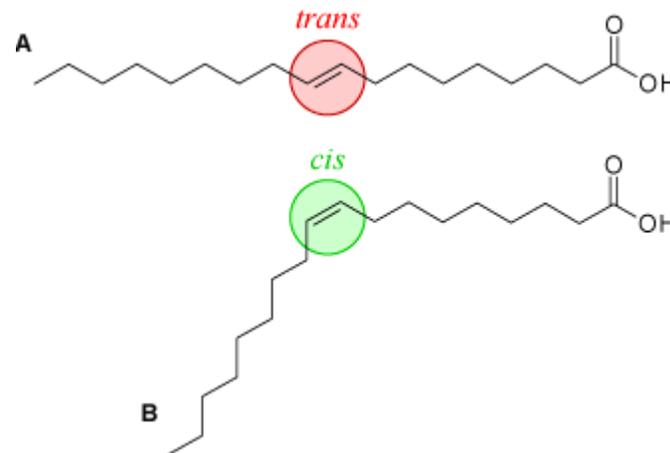
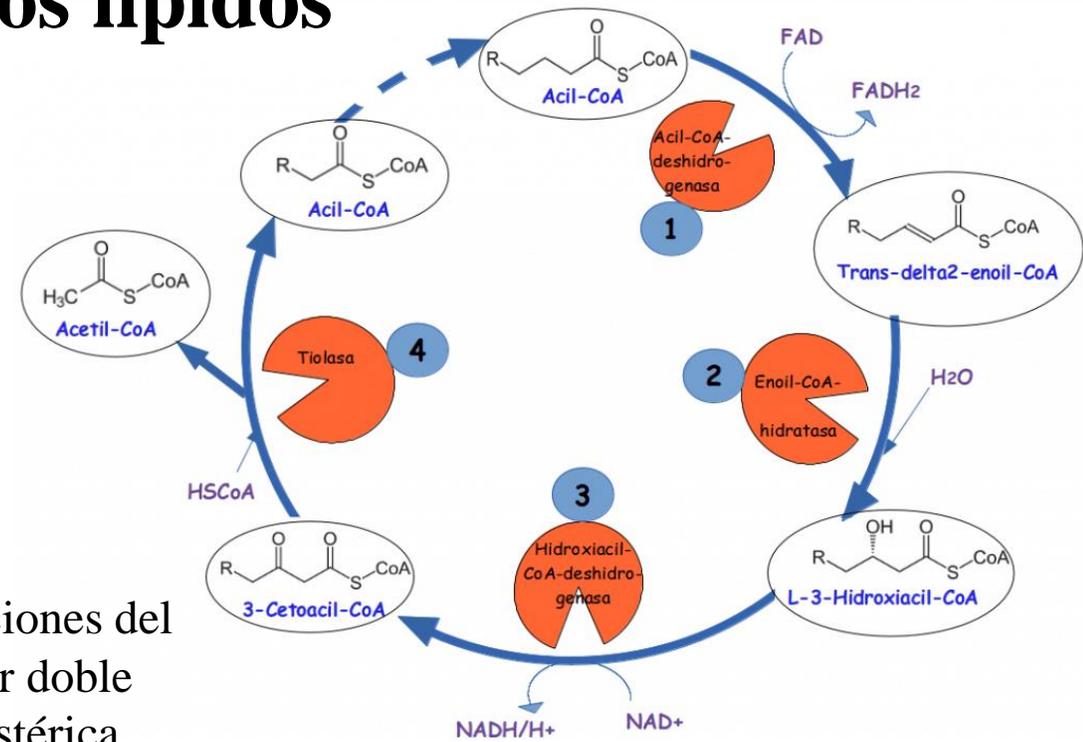
En la última vuelta ingresa un acil-CoA de 4C y se generan 2 acetil-CoA

Catabolismo de los lípidos

β -oxidación

Si el ácido graso inicial posee número **IMPAR** de átomos de C, en el último ciclo ingresará un acil-CoA de 5C y los productos finales serán acetil-CoA y propionil-CoA. El propionil-CoA puede ingresar en la gluconeogénesis.

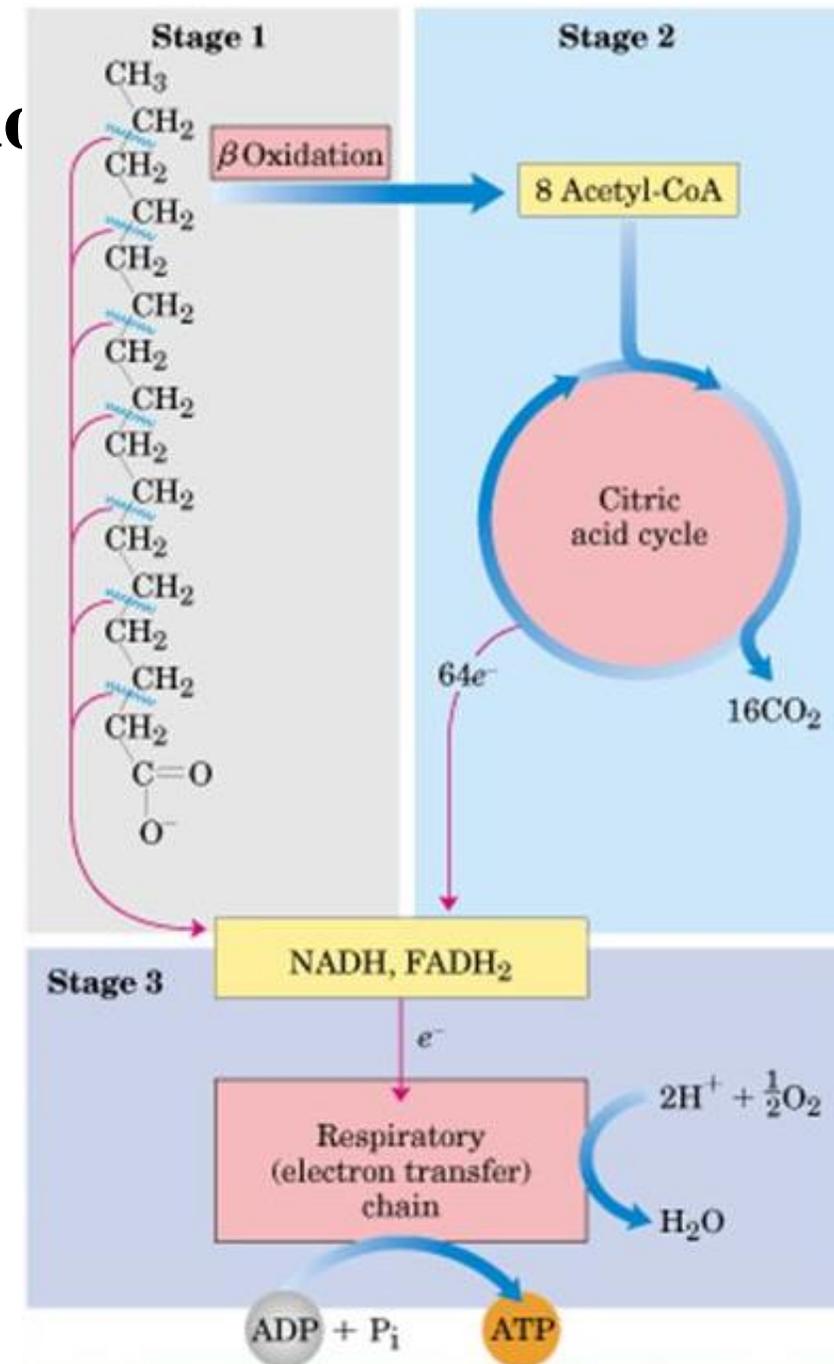
Si el ácido graso inicial es **INSATURADO** cumplirá las mismas reacciones del ciclo. Sin embargo, cuando el proceso alcanza a los carbonos unidos por doble enlace se requieren enzimas adicionales para modificar la disposición estérica (pasarlos de *cis* a *trans*).



Catabolismo de los lípidos

β -oxidación y la conexión con el Ciclo de Krebs

- Los acetilos formados en la β -oxidación, ingresan al Ciclo de Krebs para su oxidación total a CO_2
- Los NADH y FADH_2 producidos durante la β -oxidación y en el ciclo de Krebs, forman ATP en la mitocondria (fosforilación oxidativa)



Catabolismo de los lípidos

β -oxidación – Balance energético

β -oxidación del ácido palmítico (16C) – 7 vueltas del ciclo

7 MOLÉCULAS DE FADH₂	→	2 ATP X 7	= 14 ATP
7 MOLÉCULAS DE NADH	→	3 ATP X 7	= <u>21 ATP</u>
SUBTOTAL	→		35 ATP
8 MOLECULAS ACETIL CoA	→	12ATP X 8	= <u>96 ATP</u>
SUBTOTAL	→		= 131 ATP
ACTIVACIÓN DE PALMITATO A PALMITOIL CoA	→		= <u>-2 ATP</u>
TOTAL	→		129 ATP

Cada FADH₂ genera 2 ATP en la fosforilación oxidativa

Cada NADH genera 3 ATP en la fosforilación oxidativa

Por cada Acetil-CoA que ingresa al ciclo de Krebs se generan 12 ATP

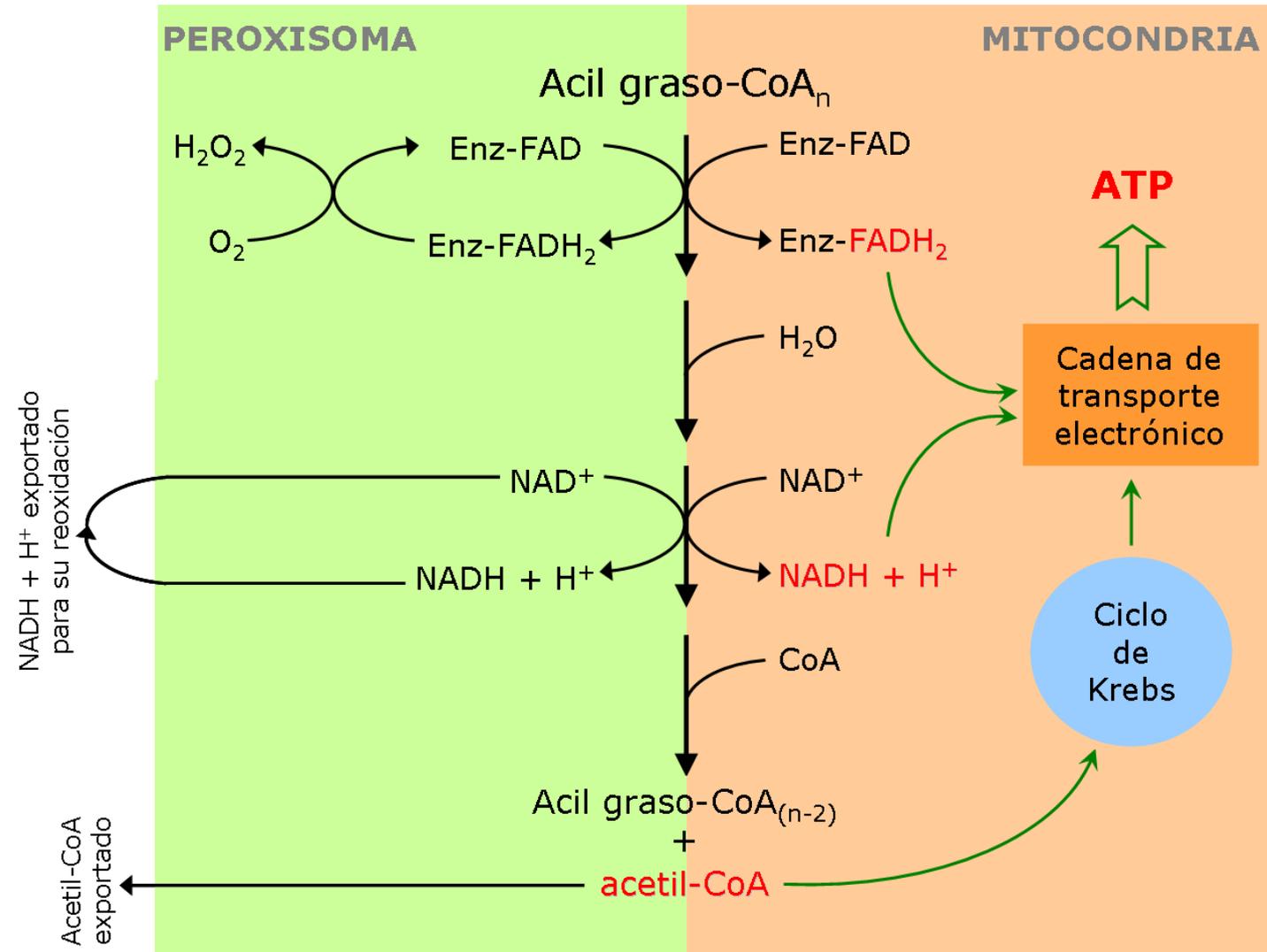
Se consumen dos uniones de alta energía en la activación inicial del AG

Catabolismo de los lípidos

Oxidación de ácidos grasos en peroxisomas

Aunque el sitio principal donde se lleva a cabo la oxidación de los AG en las células animales es la matriz mitocondrial, también existen los PEROXISOMAS, organelas en las cuales se encuentran las enzimas necesarias para realizar la oxidación de los AG en una ruta similar, aunque no idéntica a la de mitocondrias.

En células vegetales, el sitio principal de la β -oxidación son los peroxisomas.



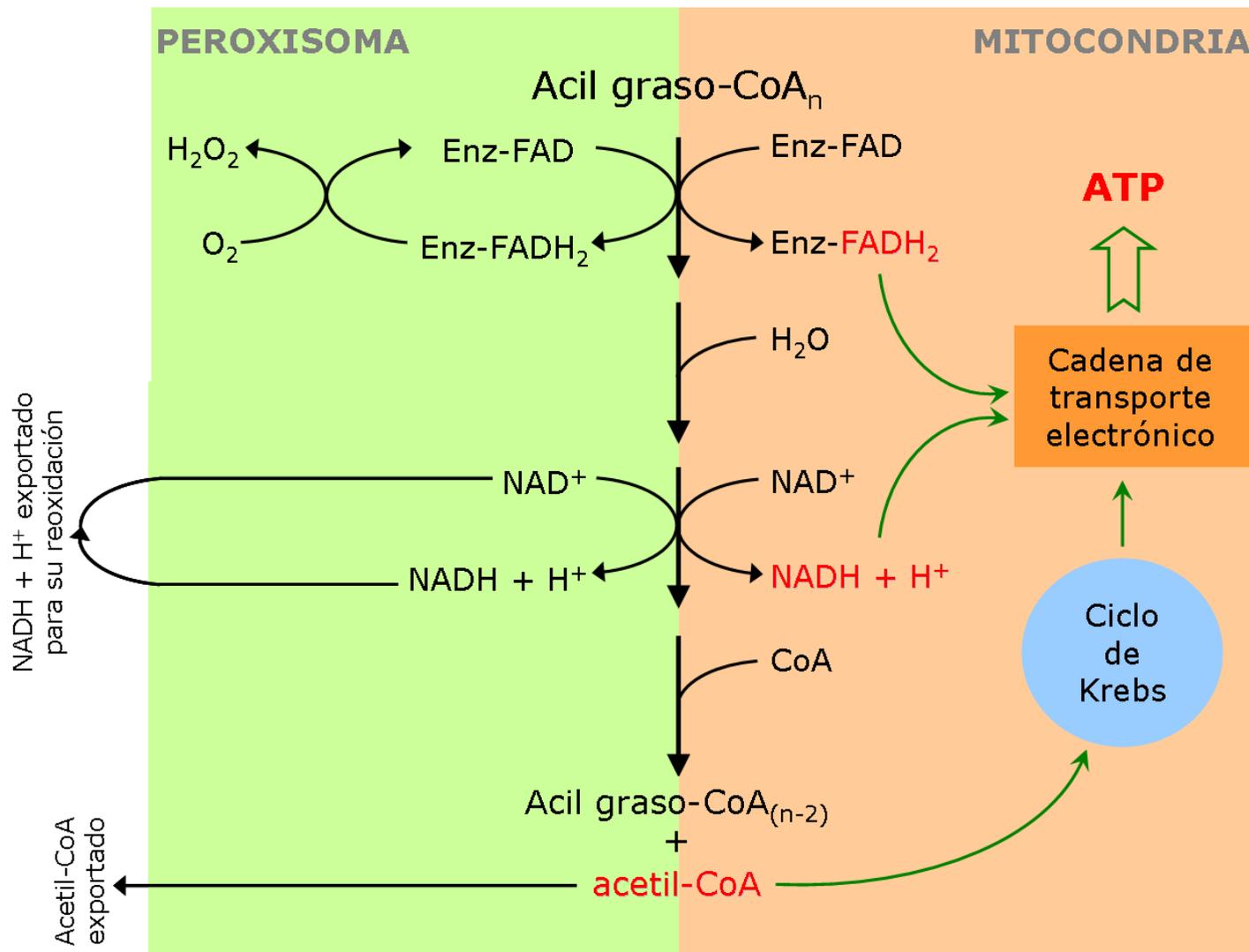
Catabolismo de los lípidos

Oxidación de ácidos grasos en peroxisomas

Diferencias principales

- ✓ En los peroxisomas, la energía liberada en el primer paso de la oxidación de AG no se conserva como ATP, sino que se disipa como calor.
- ✓ El sistema peroxisómico es mucho más activo sobre los AG de cadena muy larga (26:0) y sobre AG ramificados.
- ✓ Las enzimas involucradas no son las mismas en la oxidación realizada en la mitocondria o en el peroxisoma.

En plantas, existen los Glioxisomas que sólo están presentes en las semillas en germinación. Se consideran peroxisomas especializados. La función de la β -oxidación en semillas es proporcionar precursores biosintéticos a partir de los lípidos almacenados, no energía.

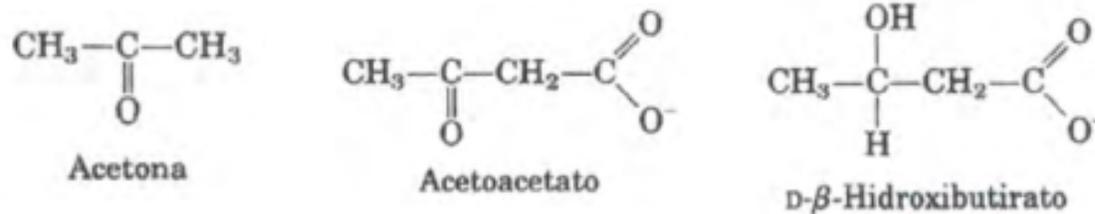


Catabolismo de los lípidos

Cetogénesis

Humanos y mayoría de los mamíferos → Acetil-CoA de la oxidación de los AG → ciclo del ácido cítrico

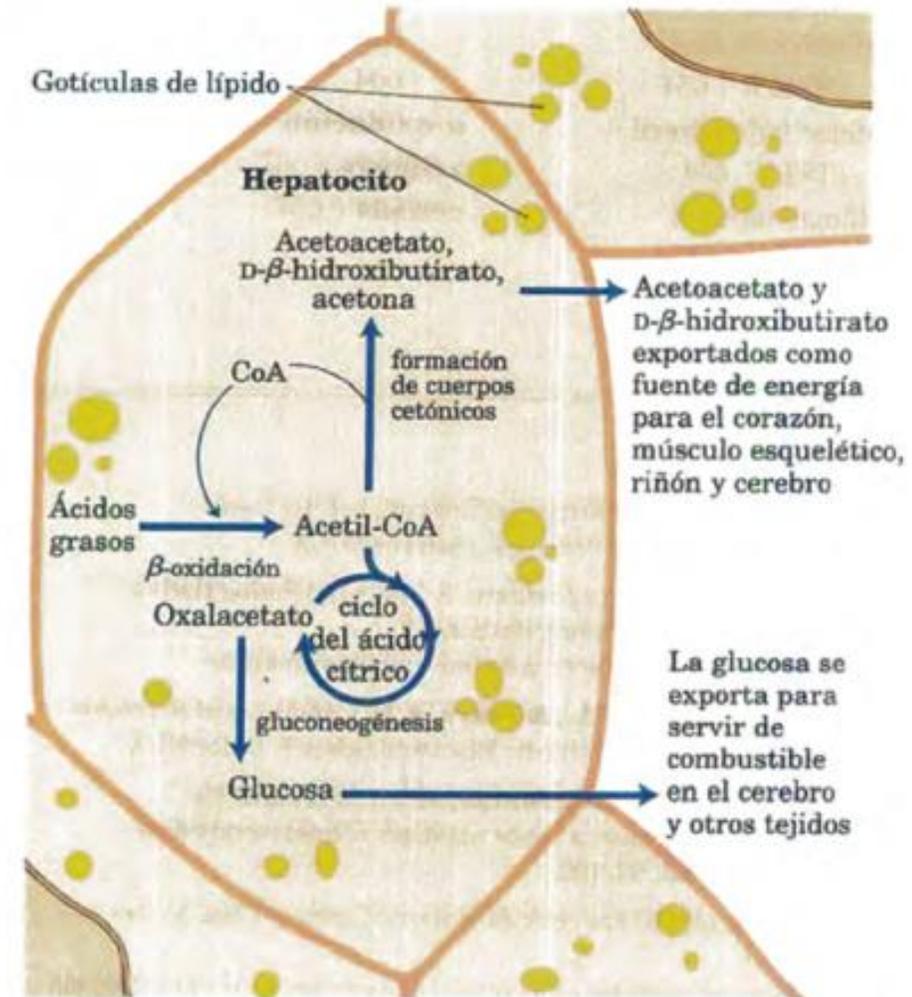
Cuerpos cetónicos: Acetona, acetoacetato y β-hidroxibutirato



Se forman en el hígado y son exportados como moléculas de combustible a tejidos extrahepáticos (excepto la acetona que se exhala dado que es volátil)

Durante inanición o diabetes no tratada se genera una sobreproducción de cuerpos cetónicos. En esta situación, la gluconeogénesis consume los intermediarios del ciclo del ácido cítrico, desviando así el acetil-CoA a la producción de cuerpos cetónicos.

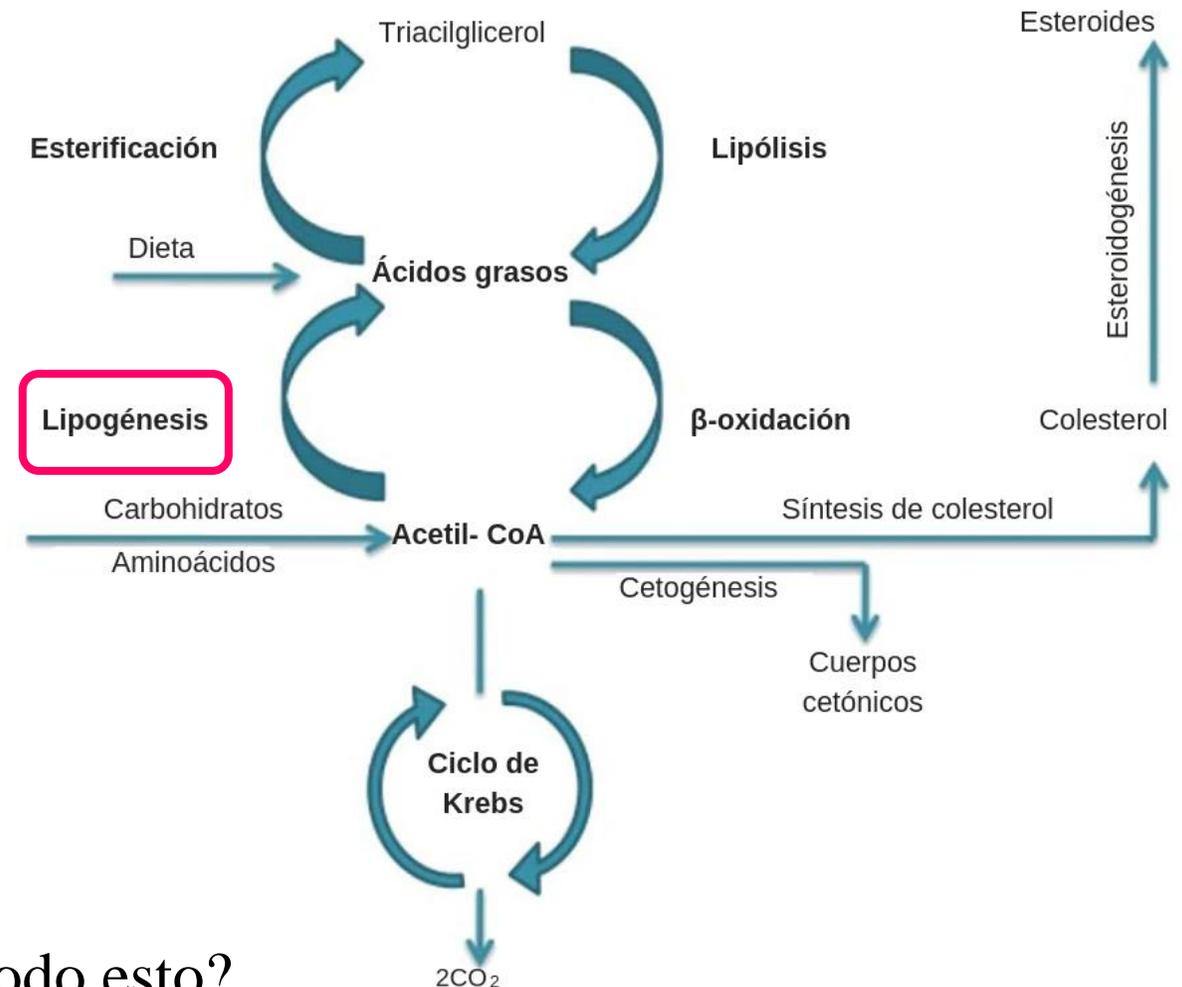
↑ acetoacetato y β-hidroxibutirato en sangre → acidosis
Niveles elevados en sangre y orina → cetosis



Anabolismo de los lípidos

Biosíntesis de AG - Lipogénesis

- Los AG se sintetizan a partir de acetil-CoA, por adición sucesiva de estos fragmentos de dos carbonos al extremo carboxilo de la cadena de acilo en crecimiento.
- En el CITOSOL hay un sistema especializado para la síntesis de AG de hasta 16 carbonos
- Se realiza en hígado, riñón, cerebro, tejido adiposo, pulmón y glándula mamaria
- En membranas del retículo endoplasmático liso hay otro sistema que elonga AG ya formados.
- En una dieta donde se superan las necesidades calóricas, el exceso de acetil-CoA se deriva hacia la síntesis de AG, los cuales son posteriormente incorporados en TAG que incrementan los depósitos de grasas.



¿Cómo ocurre todo esto?

Anabolismo de los lípidos

Biosíntesis de AG - Lipogénesis

Paso 1: Transferencia de acetilo – Rol del citrato

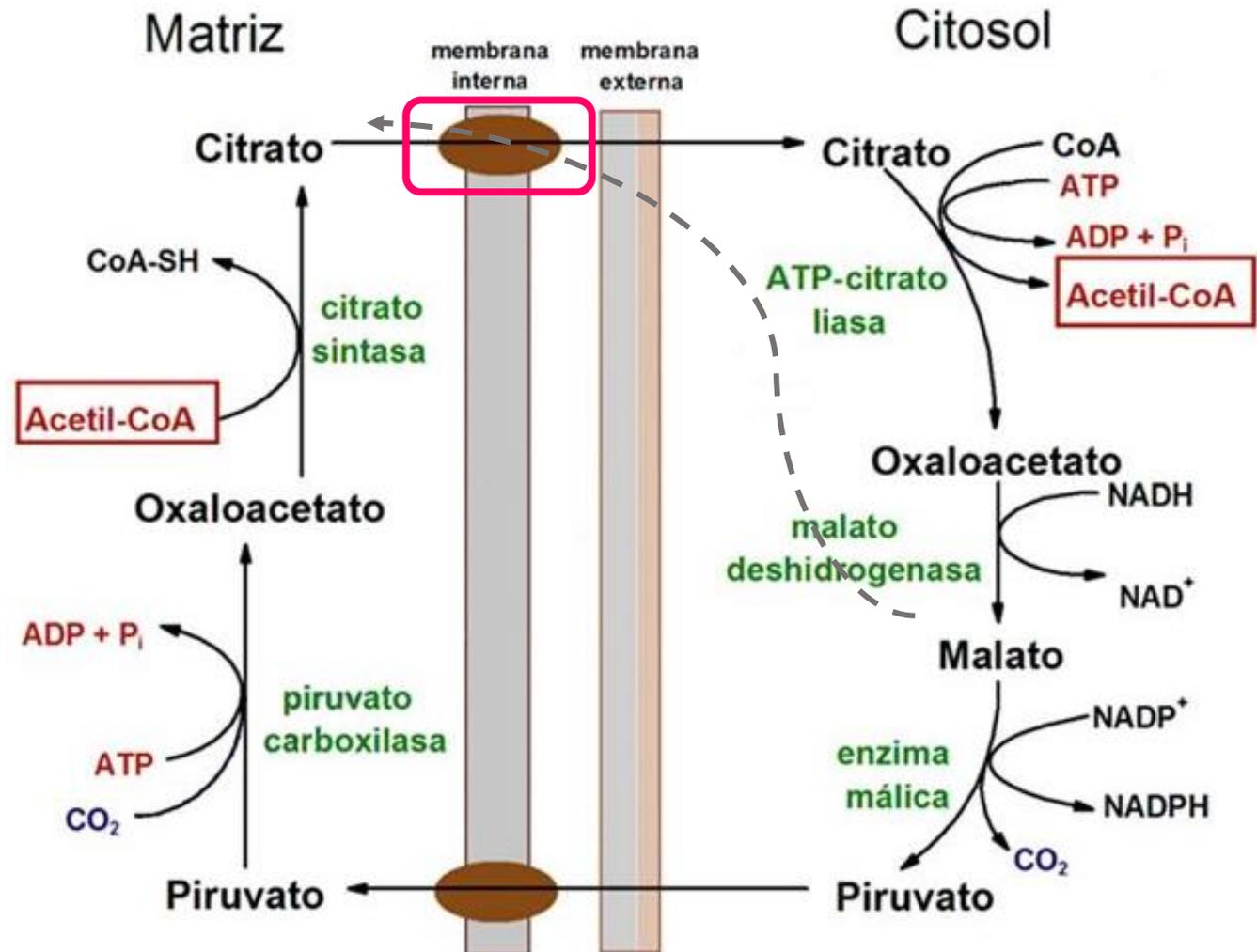
El acetil-CoA generado en las mitocondrias debe ser transferido al citosol (la membrana interna de las mitocondrias no es permeable a acetil-CoA).

Lanzadera de citrato:

El que egresa de la mitocondria es el citrato. Este citrato atraviesa la membrana interna por el transportador de tricarboxilatos o al cotransportador citrato/malato.

En el citosol, el citrato es escindido para liberar el acetil-CoA que se utiliza para sintetizar los AG.

El oxalacetato no puede volver a la mitocondria, pero sí lo hacen el malato y/o el piruvato.

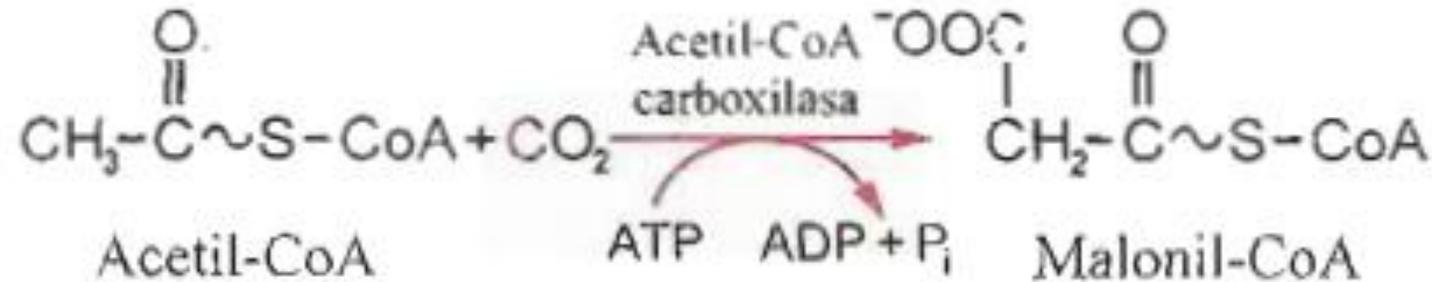


Anabolismo de los lípidos

Biosíntesis de AG - Lipogénesis

Paso 2: Formación de malonil-CoA

Se produce la carboxilación del acetil-CoA, con bicarbonato como fuente de CO₂. Esta reacción se da por acción de la enzima acetil-CoA carboxilasa.



Anabolismo de los lípidos

Biosíntesis de AG - Lipogénesis

Paso 3: Síntesis de los AG – Complejo ácido graso sintasa

A partir de la formación de malonil-CoA, la síntesis de AG de hasta 16 carbonos (palmitato) es catalizada por un sistema multienzimático, llamado ácido graso sintasa.

En animales, está formado por dos subunidades idénticas, y cada una de las subunidades es una proteína multifuncional.

En la misma cadena polipeptídica se encuentran siete enzimas y la porción transportadora de acilos (ACP).

El complejo cataliza la adición sucesiva de unidades de 2C al extremo carboxilo del acilo en crecimiento. Cada adición requiere malonil-CoA y libera CO₂.



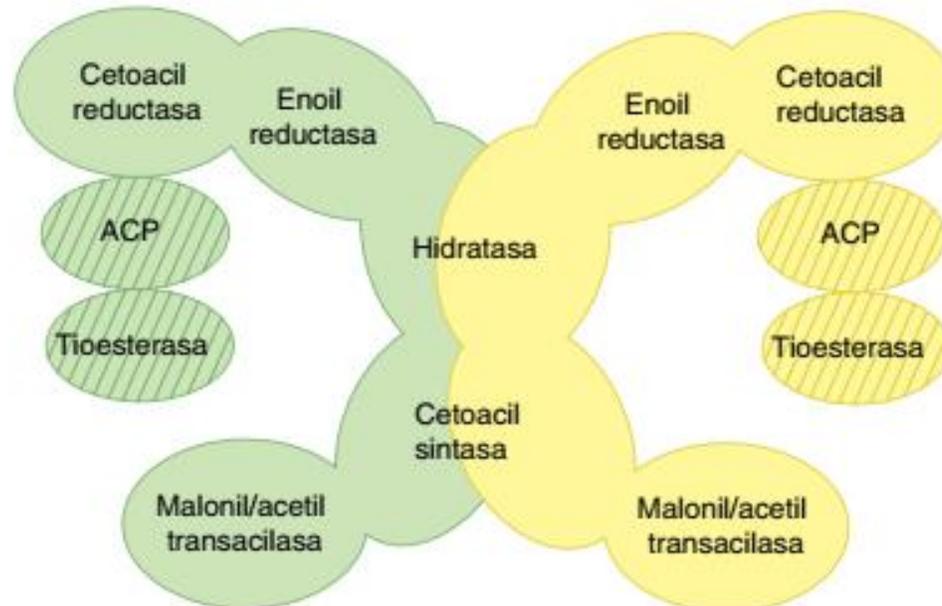
Anabolismo de los lípidos

Biosíntesis de AG - Lipogénesis

Paso 3: Síntesis de los AG – Complejo ácido graso sintasa



Secuencia de dominios enzimáticos en la estructura primaria de monómero de ácido graso sintasa



Homodímero de ácido graso sintasa

Anabolismo de los lípidos

Biosíntesis de AG - Lipogénesis

Paso 3: Síntesis de los AG – Complejo ácido graso sintasa

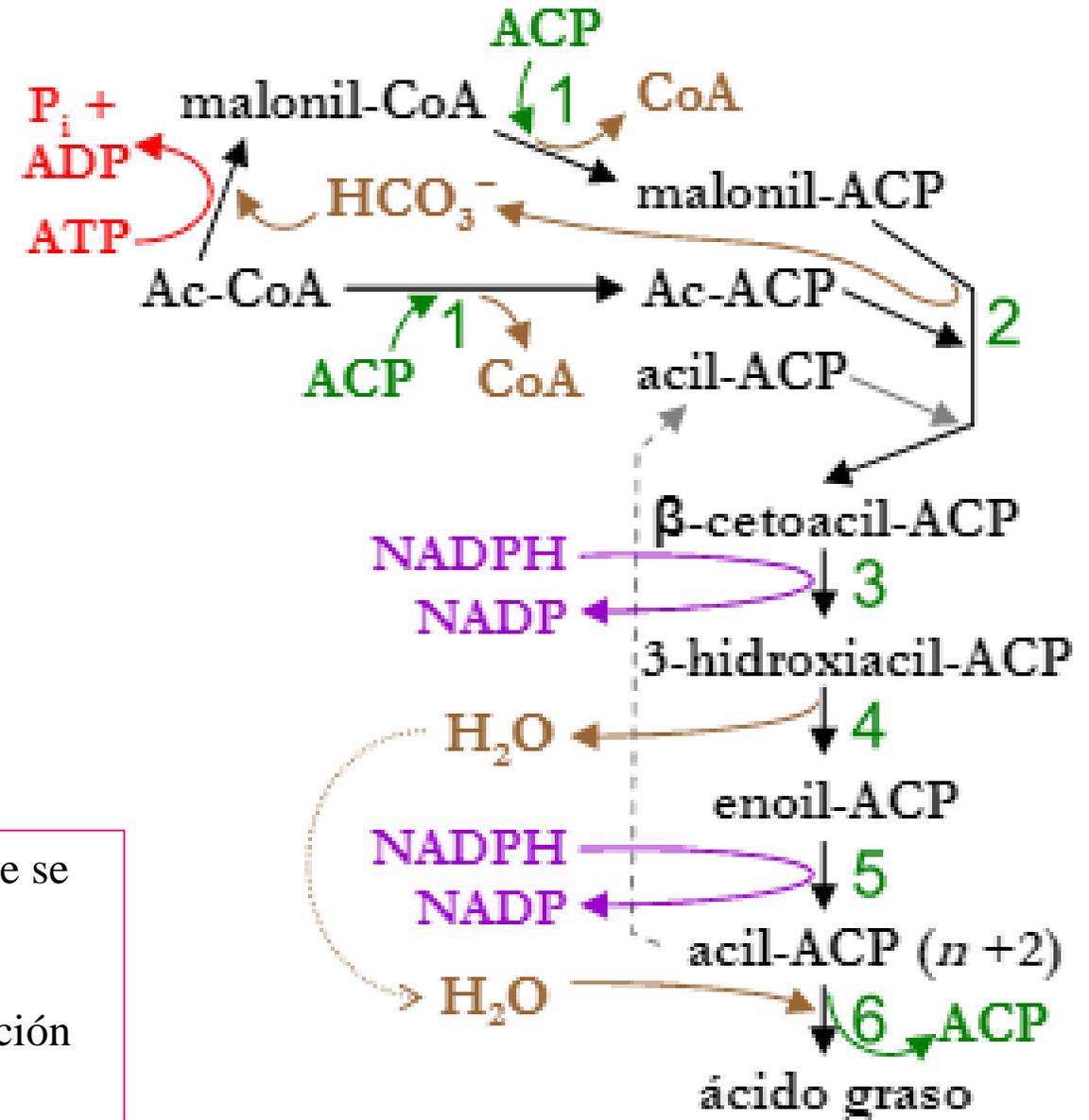
ACP: Proteína transportadora de acilos

1. Malonil acetil transacilasa
2. 3-cetoacil sintasa (decarboxilación)
3. 3-cetoacil reductasa (reducción)
4. 3-hidroxiacil hidratasa (deshidratación)
5. Enoil reductasa (reducción)
6. Tioesterasa o deacilasa

La secuencia de reacciones se repite un total de 7 veces hasta que se forma un radical acilo de 16 carbonos saturado (palmitoil).

Éste se libera del complejo enzimático.

AG de cadenas > 16C se sintetizan a partir del palmítico por adición sucesiva de dos unidades de C.

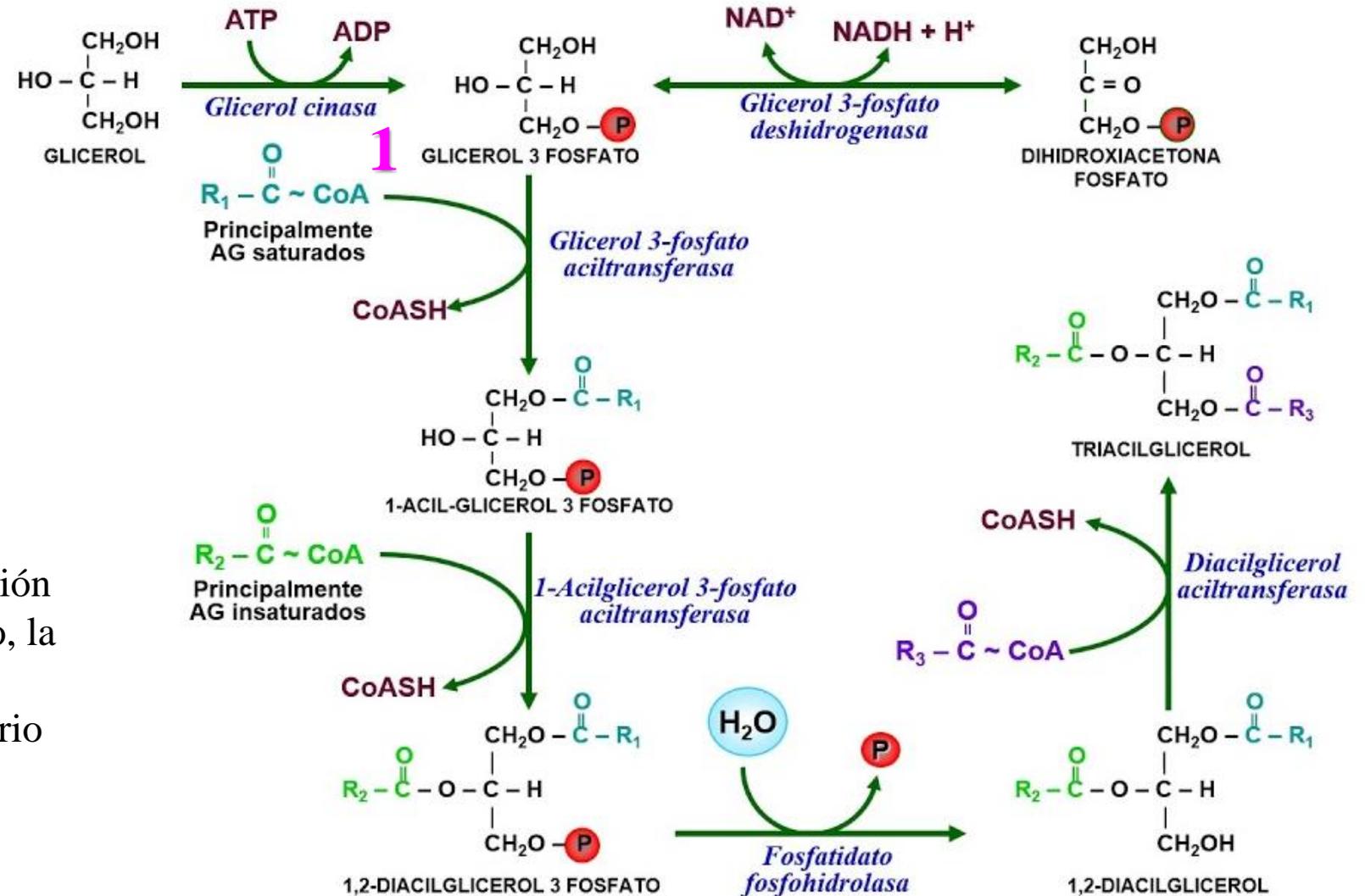


Anabolismo de los lípidos

Biosíntesis de AG – Síntesis de triacilgliceroles (TAG)

Paso 1. Activación del AG y del glicerol a acil-CoA y glicerol-3-P, respectivamente.

En hígado, intestino, glándula mamaria y riñón, la *gliceroquinasa* cataliza la activación del glicerol. En tejidos muscular y adiposo, la enzima esta ausente y el glicerol-3-P es derivado de DHAP, metabolito intermediario de la glucólisis.



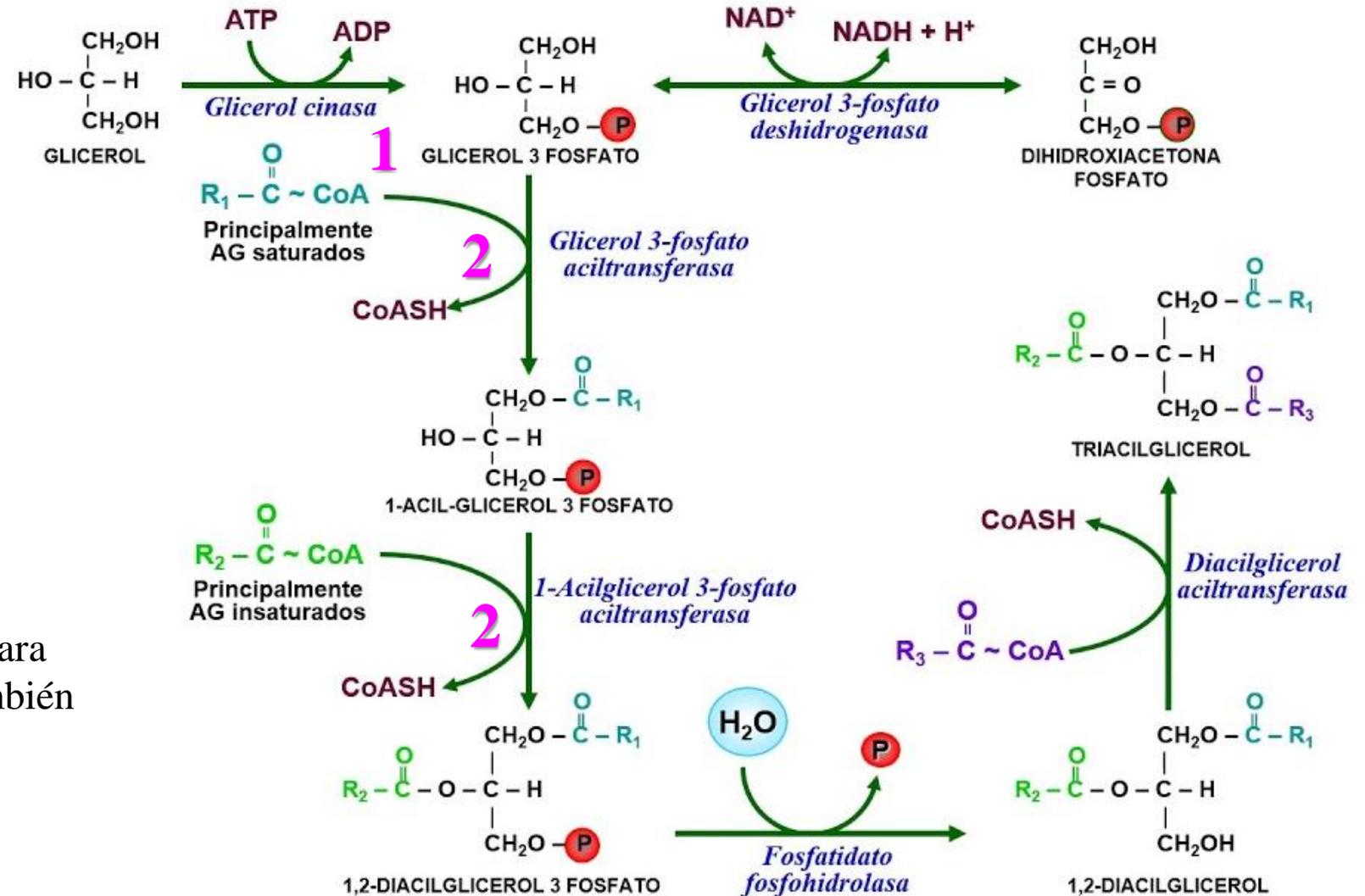
Anabolismo de los lípidos

Biosíntesis de AG – Síntesis de triacilgliceroles (TAG)

Paso 1. Activación del AG y del glicerol a acil-CoA y glicerol-3-P, respectivamente.

Paso 2. Esterificación de glicerol-3P

El glicerol-3-P es esterificado en los hidroxilos de carbonos 1 y 2 por dos acilos transferidos desde acil-CoA, para formar 1,2-diacilglicerol-fosfato, también llamado ácido fosfatídico.



Anabolismo de los lípidos

Biosíntesis de AG – Síntesis de triacilgliceroles (TAG)

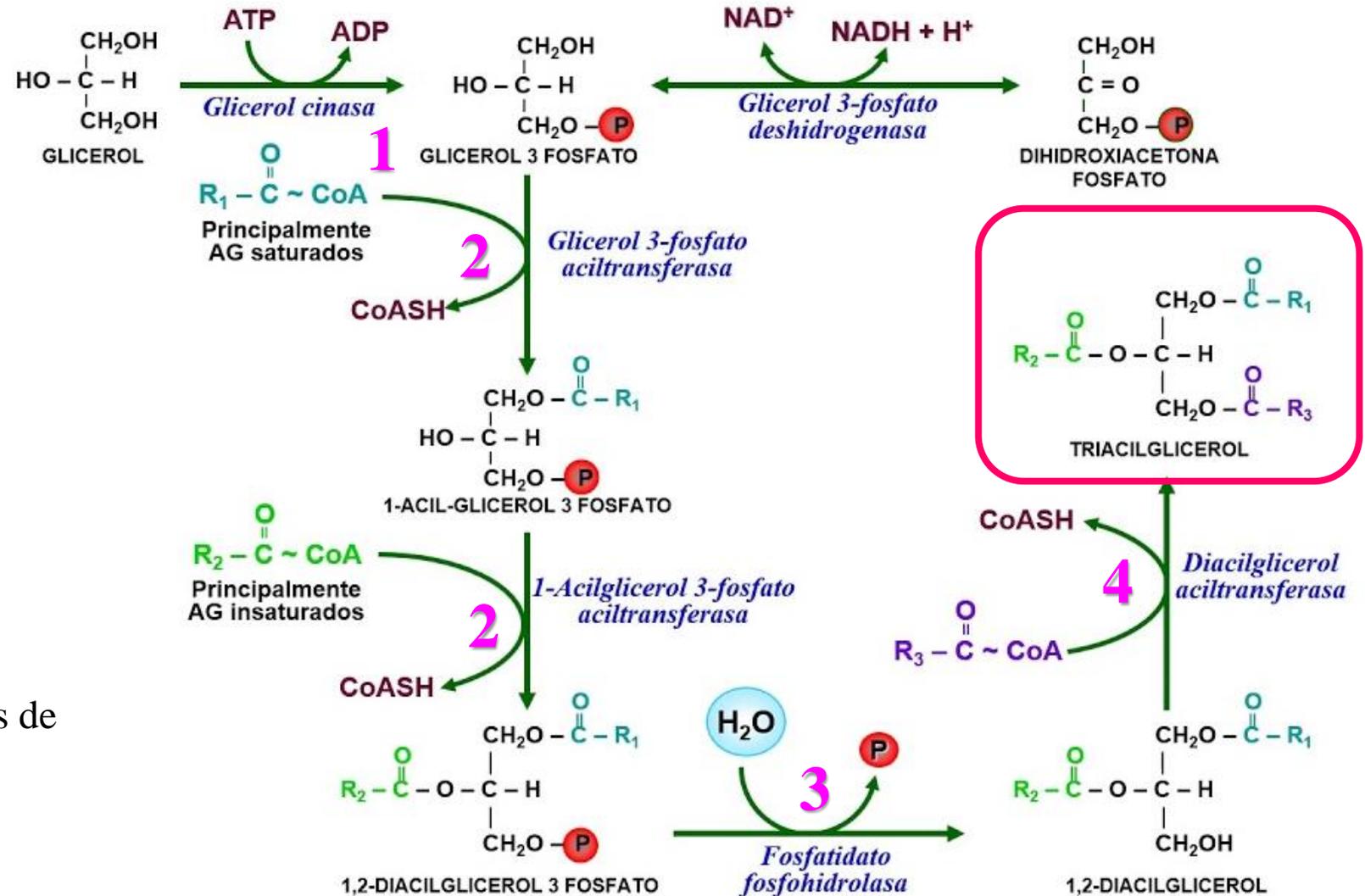
Paso 1. Activación del AG y del glicerol a acil-CoA y glicerol-3-P, respectivamente.

Paso 2. Esterificación de glicerol-3P

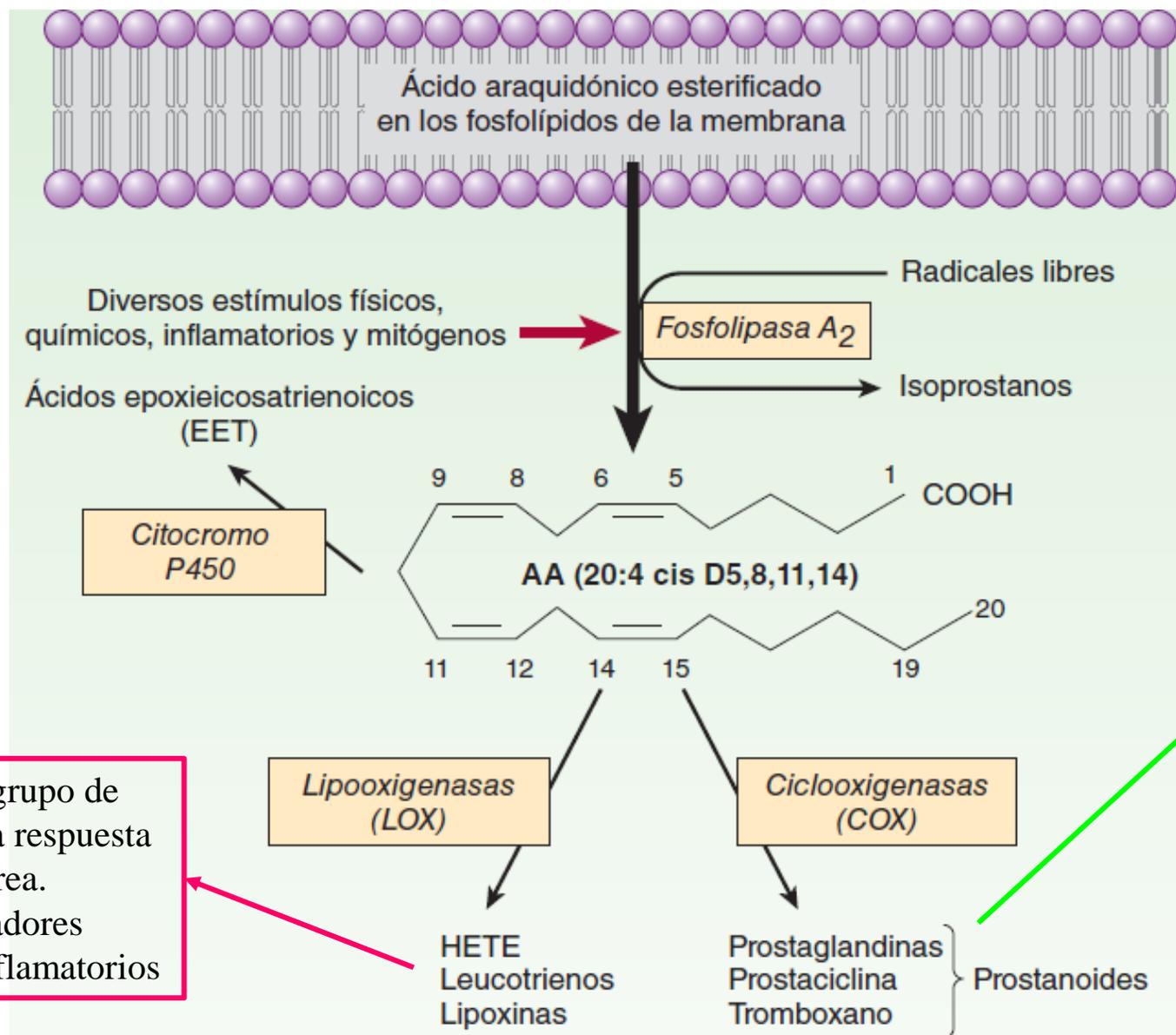
Paso 3. Transformación de 1,2-diacilglicerol-fosfato a 1,2-diacilglicerol

Paso 4. Transformación de 1,2-diacilglicerol a triacilglicerol

Las enzimas involucradas en la síntesis de TAG se encuentran en la fracción microsomal de las células (retículo endoplasmático liso)



Metabolismo de los lípidos - Eicosanoides



Aspirina (acetilsalicilato) y el ibuprofeno
Inhibidores de las COX
Inhibición del sitio activo de la enzima

Los leucotrienos son un grupo de sustancias mediadoras de la respuesta alérgica de la vía aérea.
Participan como mediadores broncoconstrictores y proinflamatorios

Las prostaglandinas intervienen en la respuesta inflamatoria, aumento en la secreción de mucus gástrico y disminución de secreción de ácido gástrico, favorecen el desprendimiento del endometrio, regulan la temperatura corporal, controlan la presión arterial
Tromboxanos – importantes en la coagulación sanguínea