

TEMA 25. RUTAS DE BIOSÍNTESIS DE ÁCIDOS GRASOS, LÍPIDOS COMPLEJOS Y EICOSANOIDES Y SU REGULACIÓN

Biosíntesis de ácidos grasos

Biosíntesis de ácidos grasos

¿QUE ES?

PROCESO METABÓLICO EN CÍCLO/ESPIRAL que GENERA ÁCIDOS GRASOS CON FINES DE ALMACENAMIENTO EN TRIGLÍERIDOS O COMO PARTE de OTROS LÍPIDOS.

¿QUE GENERA Y CUAL ES EL SUSTRATO?

GENERA EL ÁCIDO GRASO PALMÍTICO. ACETILCoA ES EL SUSTRATO INICIAL.

¿CÓMO SE PRODUCE?

CONSISTE EN CONDENSACIONES DE MOLÉCULAS MALONILCoA, DEL CUAL SE INCORPORAN SÓLO DOS C A LA CADENA NACIENTE DE ÁCIDO GRASO. LA PRIMERA CONDENSACIÓN ES CON UN GRUPO ACETILO.

¿EN QUÉ CONSISTE?

REPETICIONES EN CÍCLO/ESPIRAL DE 4 REACCIONES: CONDENSACIÓN, REDUCCIÓN, HIDRATACIÓN Y REDUCCIÓN.

¿EN QUÉ ORGÁNULO?

CITOSOL de manera generalizada.

¿EN QUÉ TEJIDOS?

EN HÍGADO DONDE FINALMENTE SERÁN EMPAQUETADOS EN LIPOPROTEÍNAS (VLDL) QUE SERÁN EXPORTADAS; Y EN TEJIDO ADIPOSO DONDE SE ALMACENAN ESTERIFICANDO A GLICEROL FORMANDO TAG,

¿CUÁNDO SE PRODUCE?

EXCESO DE NUTRIENTES, COMO POR EJEMPLO LA GLUCOSA EN EL TEJIDO ADIPOSO O EN DETERMINADAS SITUACIONES METABÓLICAS: LACTANCIA O DESARROLLO EMBRIONARIO.

¿QUÉ NECESITA?

1. EL **TRANSPORTE DE ACETILCOA** DESDE LA MITOCONDRIA HASTA EL CITOSOL (lanzadera citrato/piruvato-malato).
2. **ACETILCOA CARBOXILASA, 1 BICARBONATO, 1 ATP Y LA PROTEÍNA PORTADORA DE BIOTINA** PARA LA ACTIVACIÓN DE MALONILCOENZIMA A.
3. UN **COMPLEJO ENZIMÁTICO AGS** (ÁCIDO GRASO SINTASA también llamado *FAS, FATTY ACID SYNTHASE*) CON DIFERENTES ACTIVIDADES ENZIMÁTICAS Y UN SITIO DE UNIÓN AL ÁCIDO GRASO NACIENTE (**ACP**).
1. **2 NADPH** PARA LOS PASOS DE REDUCCIÓN de CADA CICLO.

Generalidades de la biosíntesis de ác. grasos

¿QUÉ ES?: Ruta metabólica consistente en la **condensación cíclica de AcilCoA y MalonilCoA.**

El proceso incluye cuatro reacciones bioquímicas contrarias a la oxidación de los ácidos grasos:

Condensación, reducción, deshidratación y reducción.

Reacciones en ciclo que alargan la cadena de ácido graso en 2 carbonos (acetato) a partir del **ácido graso activado MalonilCoA.**

MalonilCoA: formado a partir de AcCoA resultante de la oxidación del piruvato de la glucólisis.

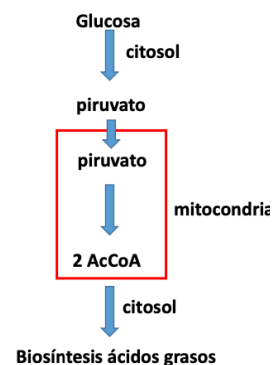
¿CUÁNDO SE PRODUCE?

Exceso de nutrientes, como por ejemplo la glucosa en el tejido adiposo;
Situaciones metabólicas ESPECÍFICAS: lactancia o desarrollo embrionario.

¿DÓNDE? Compartimento celular: citosol.

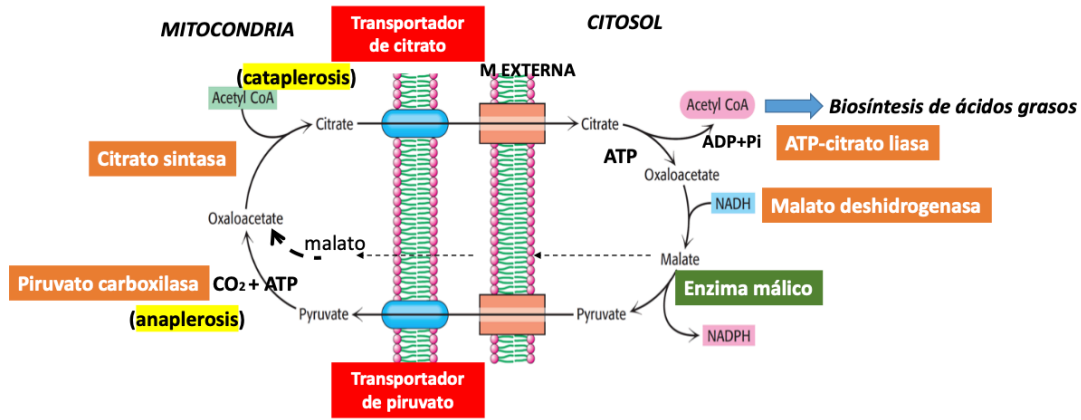
TEJIDOS: tejido adiposo, hígado glándula mamaria, riñón y pulmón.

Complejo enzimático: ACIL GRASO SINTASA (AGS).



Etapas de la biosíntesis de los ácidos grasos

Etapa 1. Salida del acetyl CoA de la mitocondria → lanzadera citrato/malato/piruvato

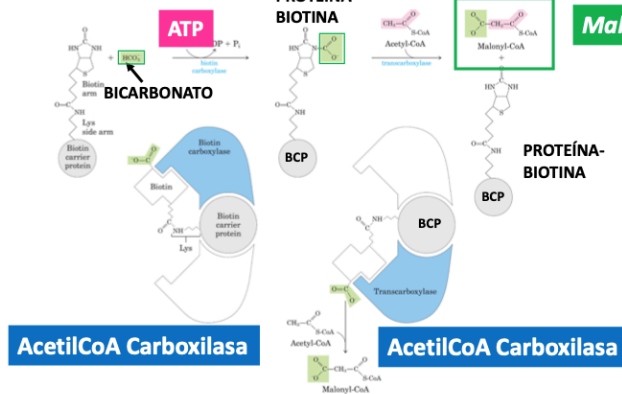


7th edition, Biochemistry JM Berg, JL Tymoczko, L Stryer

La acumulación de citrato, de ATP y de NADH (generados por exceso de nutrientes, glucosa) favorecen la síntesis de ácidos grasos. Dichas moléculas son sustratos de la ruta de biosíntesis.

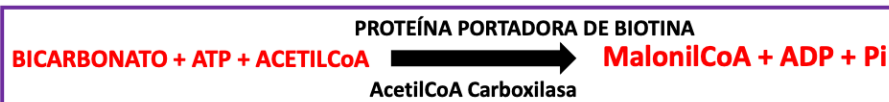
Etapa 2. Formación de Malonil CoA: requiere de la enzima Acetil CoA carboxilasa y consume 1ATP

PROTEÍNA-BIOTINA



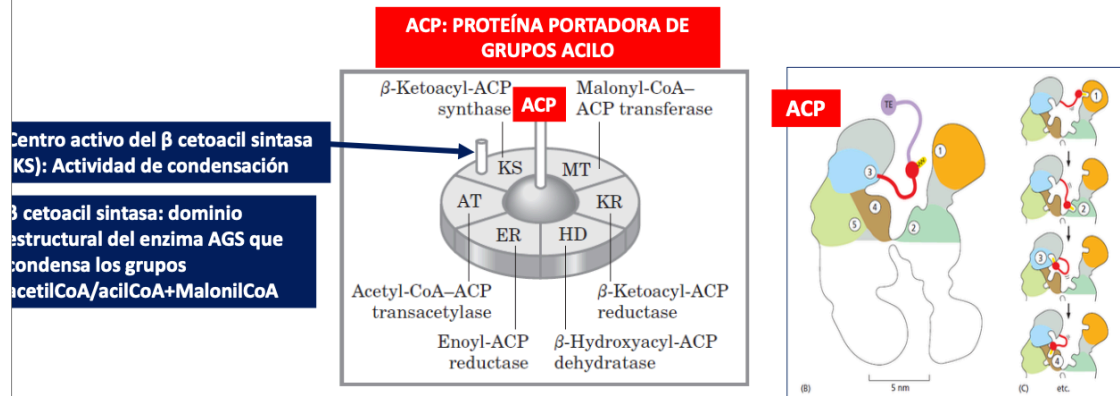
Malonil CoA

1. **BIOTINA CARBOXILASA:** carboxila a la proteína portadora de biotina.
2. La proteína portadora de biotina transfiere el **CO2-BIOTINA** a la **TRANSCARBOXILASA**.
3. LA **TRANSCARBOXILASA:** transfiere el CO2 al acetylCoA formando MalonilCoA y liberando a la proteína portadora de BIOTINA.



Etapa 3. Síntesis del ácido graso

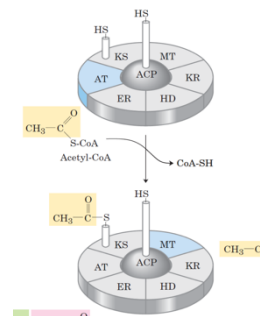
COMPLEJO ENZIMÁTICO ÁCIDO GRASO SINTASA (AGS, en vertebrados): complejo multimérico con actividades reductasas, deshidratasa, transferasa y transacetilasa

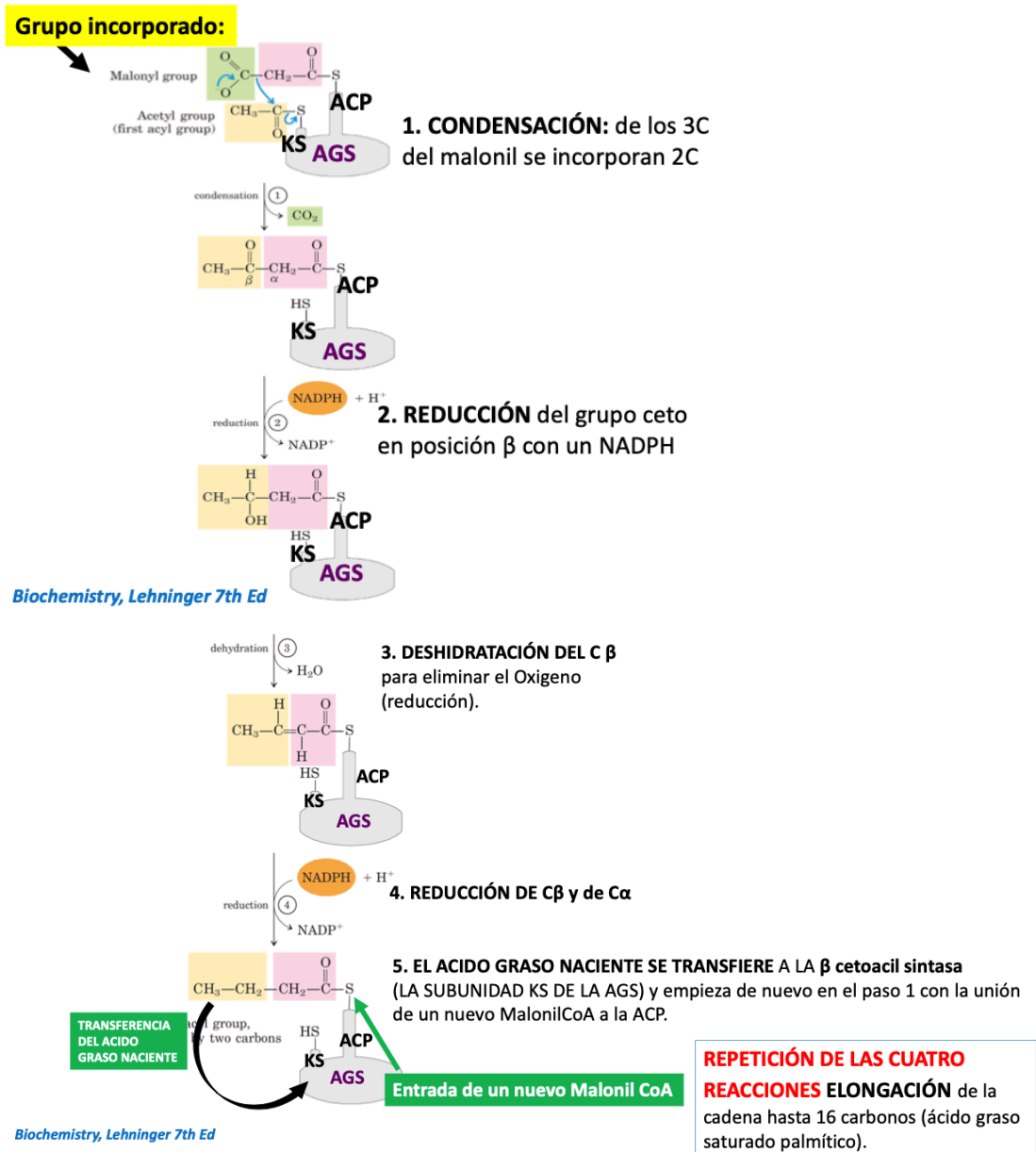


ÁCIDO GRASO SINTASA: Posee una proteína portadora del grupo acilo, ACP que contiene fosfopantoteína. Une las CADENAS DE MALONIL.

Primer ciclo

1. Entrada del acetyl CoA al complejo enzimático. Se une a ACP liberando CoA.
Acetyl CoA → Acetyl-ACP + CoA
 Posteriormente se transfiere al dominio de la AGS β cetoacil sintasa (KS con actividad de condensación).
2. Entrada de malonil CoA y unión a la ACP.
Malonil CoA → Malonil-ACP + CoA
3. 4 reacciones químicas: Condensación de Acetyl-AGS (KS) y de malonil-ACP seguido de Reducción, Deshidratación y Reducción.

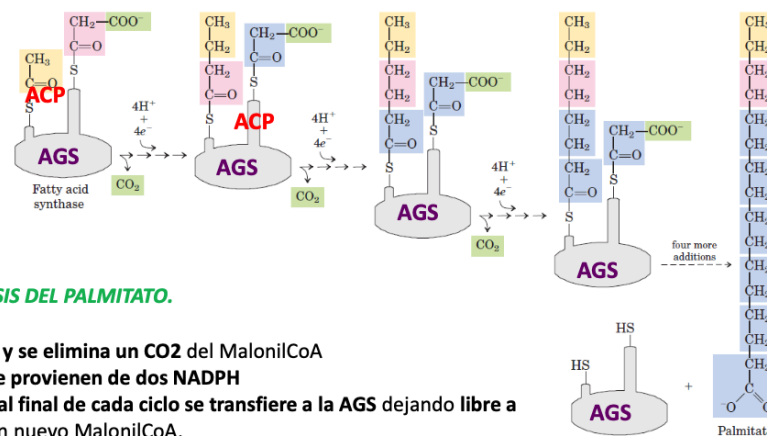




Reacciones químicas de la AGS. Elongación del ácido graso hasta palmitato.

Malonil CoA

Actividad tioesterasa: liberación del palmito



EL PROCESO DE SÍNTESIS DEL PALMITATO.

En cada ciclo:

1. Se incorporan dos C y se elimina un CO₂ del MalonilCoA
2. Se requieren 4e⁻ que provienen de dos NADPH
3. La cadena naciente al final de cada ciclo se transfiere a la AGS dejando libre a la ACP donde se une un nuevo MalonilCoA.
4. La síntesis comienza con la entrada de una molécula de AcCoA que se une al ACP y es transferido a la KS de la AGS

Estequiometría del proceso de síntesis de palmito



PARA LA BIOSÍNTESIS DE PALMITATO:

- 1 AcetilCoA del inicio y 7 malonilCoA que cada uno incorpora dos átomos de C.
- **7 ATPs** y 7 HCO₃⁻ para la formación de los 7 MalonilCoA.
- 14 NADPH**, 2 por cada ciclo para las dos reducciones (4 electrones).
- Se producen 7 H₂O, 7 CO₂, 8 CoA-SH y 14 NADP⁺.

ÁCIDOS GRASOS MÁS LARGOS: ELONGASAS MITOCONDRIALES Y DEL RE (retículo endoplásmico).
 ÁCIDOS GRASOS IMPARES: COMIENZAN CON PROPIONIL CoA
 ÁCIDOS GRASOS INSATURADOS: DESATURASAS DEL RE (retículo endoplásmico).

Etaapa 4. Modificaciones del palmito. Biosíntesis de ác. grasos de >16C y de ác. grasos insaturados.

PALMITATO: es el precursor de los ácidos grasos **SATURADOS e INSATURADOS de cadenas >16C**.
 Elongación desde palmitato **ELONGASAS en mitocondrias y r. endoplásmico**.

ELONGACIÓN MITOCONDRIAL:

Adición y reducción de unidades de **ACETILO** de forma inversa a la **β oxidación** **ELONGACIÓN**

ELONGACIÓN EN EL RETÍCULO ENDOPLÁSMICO:

Condensación de **unidades de MalonilCoA**
 Sin la ACP.

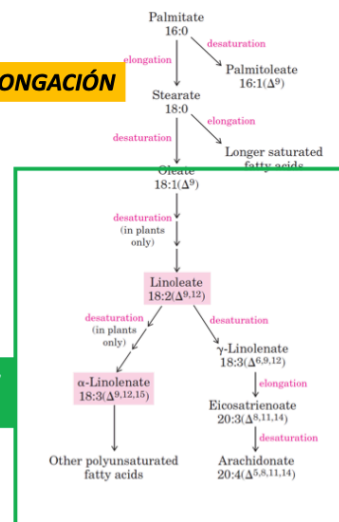
EL CEREBRO ELONGA los ácidos grasos a **más de C22**, precursores de los **lípidos cerebrales**.

INCORPORACIÓN DE DOBLES ENLACES:

Ocurre en el R. Endoplásmico por **las desaturasas** que incorporan enlaces en CIS hasta el C9.

Mayoritariamente en el ácido esteárico (C18) generando ácido oleico

**DESATURACIÓN:
Solo en plantas**



Biochemistry, Lehninger 7th Ed

Aspectos importantes de la biosíntesis de ác. grasos

- 1) La **incorporación de 2C del Malonil Coa** es una **reacción favorable impulsada por la energía liberada de la descarboxilación**, pérdida de CO₂. La incorporación de AcetilCoA no es energéticamente favorable.
- 2) Para las **dos reacciones de reducción** se utiliza **NADPH como agente reductor**. NAD⁺ es el agente oxidante en la β oxidación.

Esta diferencia sigue el principio de: NADPH se consume en reacciones biosintéticas y NADH se genera en reacciones productoras de energía.

- Las **2 moléculas de NADPH** por cada ciclo proceden: 1 del transporte de AcetilCoA al citosol, paso de conversión de **MALATO A PIRUVATO**, y la otra de la **RUTA DE LA PENTOSA DE FOSFATO**.
- El **ATP** proviene de la glucólisis (formación del malonil CoA).
- REQUIERE CITRATO COMO TRANSPORTE DE AcCoA AL CITOSOL:** es una reacción de **anaplerosis** debe de ser acompañada de un reemplazo mediante **anaplerosis** para el mantenimiento del Ciclo de Krebs.

*La reacción catalizada por la **PIRUVATO CARBOXILASA QUE GENERA OAA desde piruvato, es la principal reacción anaplerótica.***

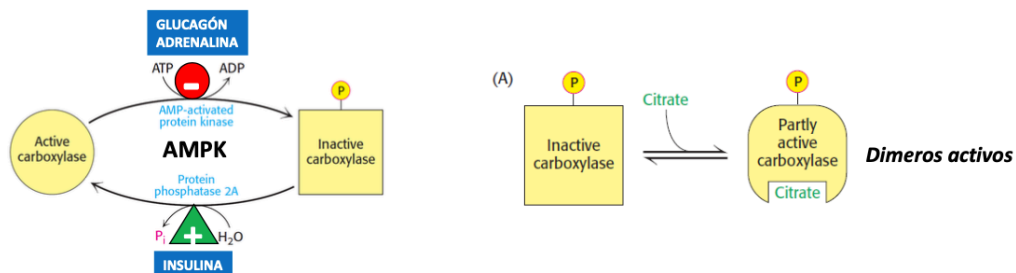
Regulación de la biosíntesis de ácidos grasos

Modificadores alostéricos:

- Citrato es un activador (excedente de glucosa)
- Los ACIL-CoAs, palmitoilCoA, inhibien la síntesis

Modificaciones covalentes de la AcetilCoA Carboxilasa (ativación de MalonilCoA):

- Insulina activa la biosíntesis mediante desfosforilación
- Glucagón y adrenalina: inhibición por fosforilación

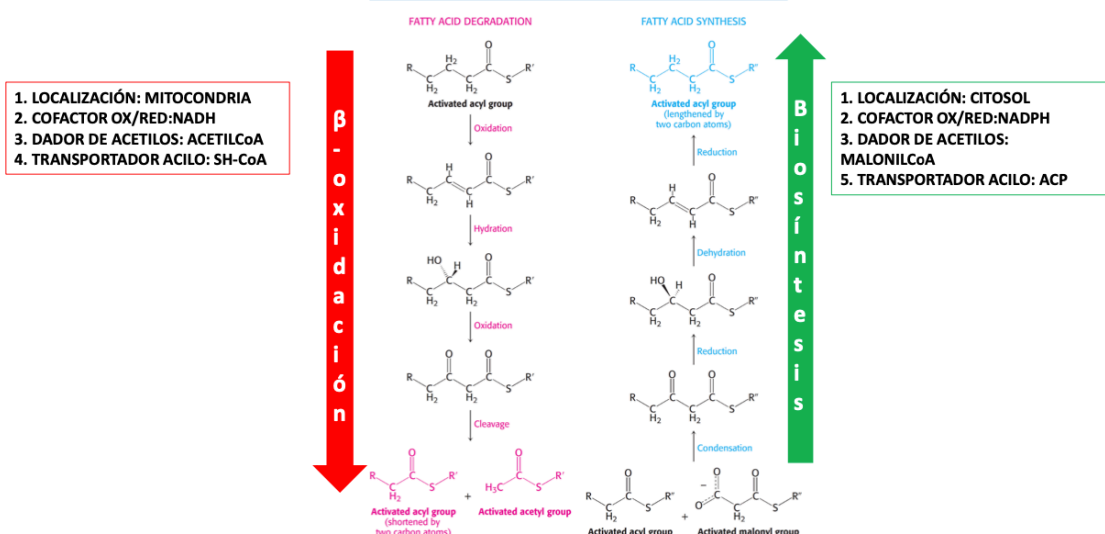


AMPK: protein quinasa dependiente de AMP

AMPK inhibe la síntesis de ácidos grasos mediante Pi de la AcetilCoA Carboxilasa

7th edition, *Biochemistry* JM Berg, JL Tymoczko, LStryer

COMPARACIÓN OXIDACIÓN Y SÍNTESIS



Biosíntesis de triglicéridos

La **síntesis de triglicéridos** tiene lugar en el REL de células adiposas y hepáticas, se origina mediante la esterificación secuencial de una molécula de **glicerol-3-P** con **3 acil CoA (ácidos grasos activados)**.

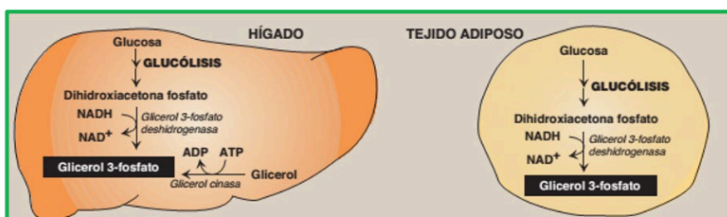
REQUIERE: GLICEROL-3-P y 3 ácidos grasos activados para esterificar (g. carboxilo)

Síntesis de glicerol 3-fosfato: aceptor inicial de ácidos grasos para la síntesis de TAG.

↑ Glucosa

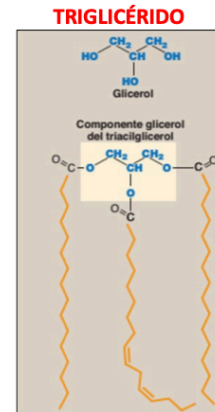
HÍGADO Y T. ADIPOSO: A PARTIR DE GLUCOSA → DHAP, por la **GLICEROL-3-P DH**

HÍGADO: A PARTIR DE GLICEROL POR LA GLICEROL QUINASA. **DESTINO: VLDL**



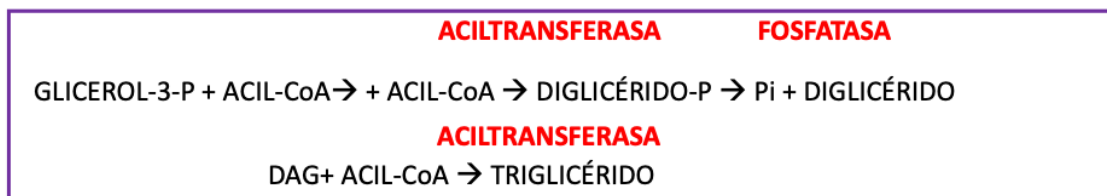
BAJA ENERGÍA:
GLICEROL es incorporado a la gluconeogénesis.

Ferrier, Biochemistry, 7th ed Lippincott



En la mitocondria, el proceso se inicia por la enzima **glicerol-3-fosfato aciltransferasa** y en retículo endoplásmico y peroxisomas por la **dihidroxiacetona fosfato aciltransferasa**.

El primer paso es la acilación de los dos grupos hidroxilo libres de glicerol 3-fosfato para dar **diacilglicerol 3-fosfato**, también llamado **ácido fosfatídico** (para los amigos). El ácido fosfatídico originado no solo sirve para la síntesis de triacilglicéridos sino también para la síntesis de fosfoglicéridos. En la formación de un triacilglicéridos, el ácido fosfatídico debe desprenderse del grupo fosfato presente en la posición 3, proceso que ocurre gracias a la acción de una **fosfatasa**. Deja tras su acción un **diacilglicerol**, que se transformará en **triacilglicéridos** mediante acil CoA transferasa que transferir a un ácido graso procedente de una molécula de ácido úrico a en la posición 3. Los triacilgliceroleos pueden almacenarse: en el citoplasma en grandes gotas (como ocurre en los adipocitos) o incorporarse en vesículas de secreción (lipoproteínas en intestino e hígado o leche en la glándula mamaria).



En el **tejido adiposo blanco** forman gotitas de grasa en el citosol celular y son el “DEPÓSITO DE GRASA” hasta su movilización.

El **hígado no almacena grasa** en condiciones normales: empaqueta los TAGs en las **lipoproteínas nacientes VLDL** que se secretan a la sangre donde madura y funciona para llevar los lípidos derivados de manera endógena a los tejidos periféricos.

Biosíntesis de fosfolípidos complejos de membrana

Glicerofosfolípidos y esfingolípidos:

La mayoría se sintetizan combinando los grupos de las cabezas polares, los ácidos grasos y los esqueletos de esfingosina o glicerol.

ESQUEMA GENERAL DE BIOSÍNTESIS:

1. Síntesis de la molécula de glicerol o esfingosina.
2. Unión de los ácidos grasos a través de enlace éster o amida al esqueleto de glicerol/esfingosina.
3. Adición del grupo hidrofílico, fosfato/glúcido al esqueleto.
4. Alteración si procede del grupo polar que da lugar al fosfolípido final

LUGAR DE BIOSÍNTESIS:

En la mayoría de lo tipos celulares (a diferencia de otros lípidos, TAG).

En el **RE liso** y en la **membrana interna mitocondrial**.

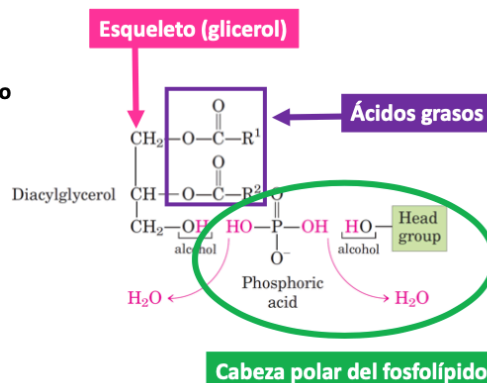
La mayoría de fosfolípidos se **transportan a otros sitios celulares**.



Síntesis de glicerofosfolípidos

Los primeros pasos implican la formación de DIACILGLICEROL en C1 y C2 en el **Glicerol-3-P** utilizando la ruta de síntesis de TAG.

- C1: ácido graso saturado
 C2: ácido graso insaturado



La síntesis de estos lípidos tiene lugar en el REL. El **ácido fosfatídico** es la base para la síntesis de fosfoglicéridos. La diferencia fundamental entre los distintos fosfoglicéridos es la estructura química de su cabeza polar, por lo que la clave del proceso es la adición de las distintas cabezas polares. Esta adición se puede realizar sobre el ácido fosfatídico mediante dos mecanismos distintos:

- El **primer mecanismo** consiste en la activación del ácido fosfatídico mediante la creación del **diacilglicerol activado** mediante el nucleótido **difosfato CDP**; este intermediario reacciona con un alcohol formando el fosfolípido.
- El **segundo mecanismo**, lo que se activa mediante el CDP es el alcohol el alcohol (CDP-alcohol) Y si así se une al ácido fosfatídico para originar el fosfolípido.

En ambos casos se libera nucleótido monofosfato CMP.

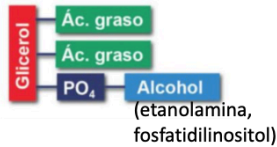
La síntesis de glicerofosfolípidos **REQUIERE DE LA ACTIVACIÓN CON CTP (citidina trifosfato)**; el CDP proporciona el grupo fosfato del enlace fosfodiéster:

ESTRATEGIA 1: es el DAG el que está activado

Formación de CDP-DIACILGLICEROL activado
 El grupo OH de la cabeza polar reacciona con el Pi del CDP

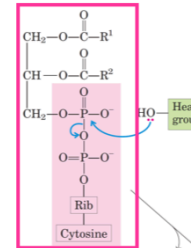
ESTRATEGIA 2: es la cabeza polar la que está activada

Formación de CDP-ALCOHOL (cabeza polar) activado
 El OH del DAG reacciona con el Pi del CDP



ESTRATEGIA 1:

Strategy 1
 Diacylglycerol
 activated with CDP

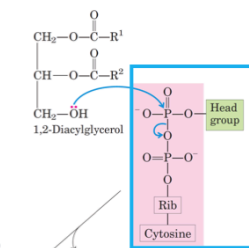


CDP-DAG

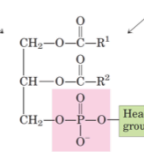
CABEZA POLAR:
 COLINA, INOSITOL,
 ETANOLAMINA

ESTRATEGIA 2:

Strategy 2
 Head group
 activated with CDP



CDP-GRUPO POLAR



Biosíntesis de eicosanoides: prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos

Se sintetizan **a partir del ácido araquidónico** de los fosfolípidos de membrana (PI: fosfatidilinositol). **ÁCIDO ARAQUIDÓNICO** PROVENIENTE DE LA SÍNTESIS DE ÁCIDOS GRASOS.

Potentes **moléculas señalizadoras** que actúan como segundos mensajeros en respuesta a hormonas u otros.

Síntesis de prostaglandinas:

1. A partir de Ac araquidónico liberado por la **Fosfolipasa A2** de los fosfolípidos de membrana
2. Síntesis en el **RETÍCULO ENDOPLÁSMICO LISO**
3. Por acción de la **Ciclooxigenasa** que cataliza dos reacciones
 Araquidónico → Prostaglandinas → TX y Leucotrienos

ácido graso araquidónico: 20 átomos de C y poliinsaturado: 20:4(5,8,11,14).



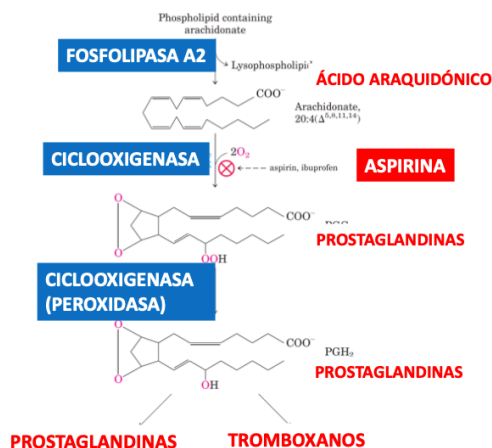
Ruta cíclica del ácido araquidónico → síntesis de prostaglandinas y tromboxanos

1. La **ENZIMA CICLOOXIGENASA, COX** (bifuncional) cataliza la incorporación de oxígeno y la peroxidación en dos pasos para producir PG a partir de ac. Araquidónico.

2. La enzima **TROMBOXANO SINTASA** en las **plaquetas** (trombocitos) produce tromboxano A2 (TxA2) a partir de PG.

Aspirina (acetilsalicilato) inactiva (i. Suicida) la actividad ciclooxigenasa y previene la producción de tromboxanos y PG que participan en la inflamación y agregación de plaquetas.

Bajas dosis aspirina: reducen la probabilidad del fenómeno tromboembólico (reduce la probabilidad de infartos e ictus) al reducir la producción de tromboxanos.



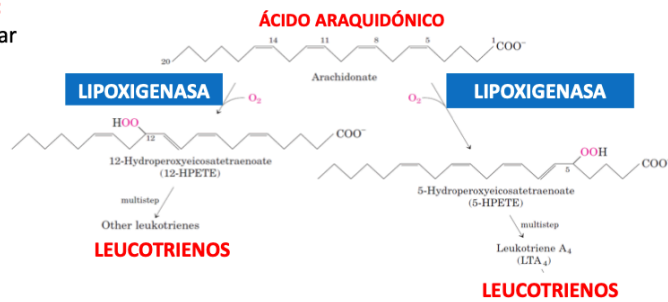
7th edition, Biochemistry JM Berg, JL Tymoczko, L Stryer

Ruta lineal del ácido araquidónico → síntesis de leucotrienos

Mediada por la acción de las **LIPOXIGENASAS**:
 Catalizan la incorporación de oxígeno molecular
 en el ácido araquidónico.

TIPOS CELULARES:

Leucocitos, corazón, cerebro, pulmón y bazo.

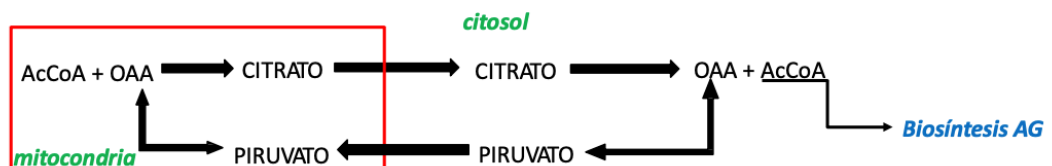


No se inhiben por el acetilsalicilato.

Los diferentes leucotrienos difieren entre sí por la posición del peróxido.

Biosíntesis de ácidos grasos: ETAPAS

ETAPA 1: Salida de la mitocondria del AcCoA: **lanzadera citrato/piruvato-malato**



ETAPA 2: Formación de MalonilCoA: requiere del enzima **AcetilCoA Carboxilasa** y consume **1 ATP**



ETAPA 3. Condensación de Acetil-AGS y MalonilCoA, reducción, deshidratación y reducción (REACCIONES 4); seguido de repetición de los ciclos para la **elongación** de la cadena hasta 16 carbonos

COMPLEJO ENZIMÁTICO ÁCIDO GRASO SINTASA: complejo multimérico con actividades reductasa, deshidratasa, transferasa, transacetilasa

1. **CONDENSACIÓN:**
 PRIMERA CONDENSACIÓN: ACETIL Y MALONILCoA DESCARBOXILACIÓN, -CO₂
 SUBSIGUIENTES CONDENSACIONES: ACIL-ACP (NACIENTE) Y MALONILCoA (ENTRANTE) DESCARBOXILACIÓN, -CO₂
2. **REDUCCIÓN:** CONSUMO DE NADPH
3. **DESHIDRATACIÓN,** -H₂O
4. **REDUCCIÓN CONSUMO DE NADPH**
5. **ÚLTIMO PASO:** TIOLISIS DEL ACIL-ACP