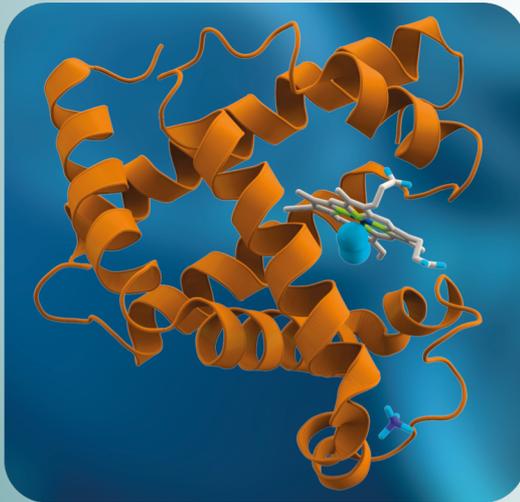


# Bioquímica Estructural y Metabólica

## TEMA 15: SÍNTESIS DE LÍPIDOS



**Alfonso Bolado Carrancio**

DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA MOLECULAR

Este material se publica bajo la siguiente licencia:

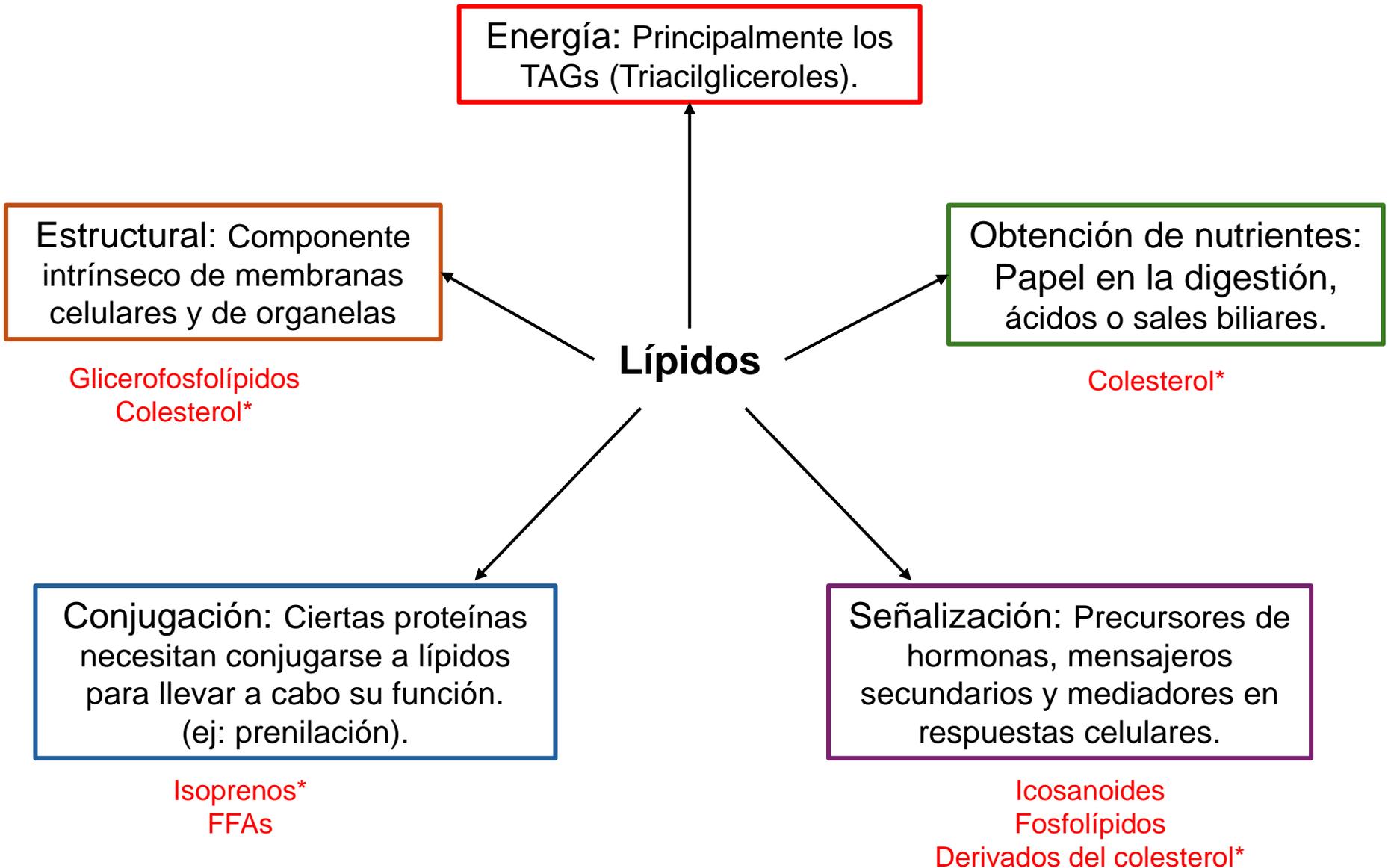
[Creative Commons BY-NC-SA 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)



## **TEMA 15. Síntesis de ácidos grasos**

Visión General de la síntesis de lípidos. Síntesis de ácidos grasos. Acetil CoA carboxilasa: estructura y regulación. Sintasa de ácidos grasos. Regulación coordinada de la síntesis y la degradación de ácidos grasos. Síntesis de derivados: Icosanoides y fosfolípidos. Síntesis de triacilgliceroles y glicerofosfolípidos. Gliceroneogénesis

# La relevancia de los lípidos: Funciones en el organismo



# La grasa constituye la principal reserva energética del organismo

<b>Combustible</b>	<b>Tejido</b>	<b>Gramos</b>	<b>Kilocalorías</b>	<b>Kilocalorías/g</b>
Glucógeno	Hígado	70	280	4
	Músculo	120	480	4
Glucosa	Fluidos corporales	20	80	4
<b>Grasa</b>	<b>Adiposo*</b>	<b>15000</b>	<b>135000</b>	<b>6</b>
Proteína/aa.	Músculo*	6000	24000	4

\*: Lugar de almacenamiento principal.

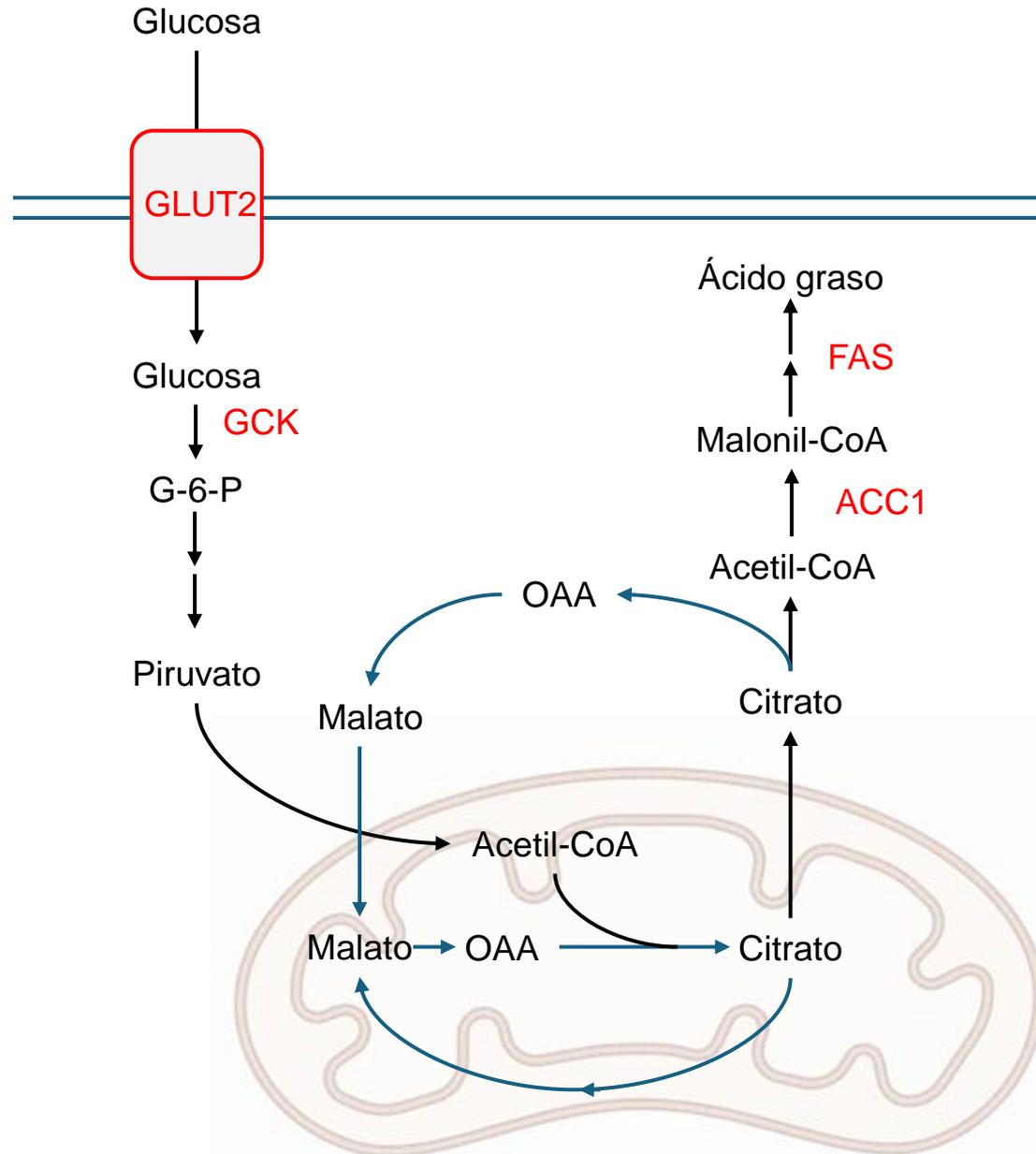
Datos para un sujeto normal de 70 kilos de peso.  
1 Kilocaloría (Kcal)= 4,2 KJulios aproximadamente  
1 ATP = 30,5 KJulios/mol



# Síntesis de ácidos grasos

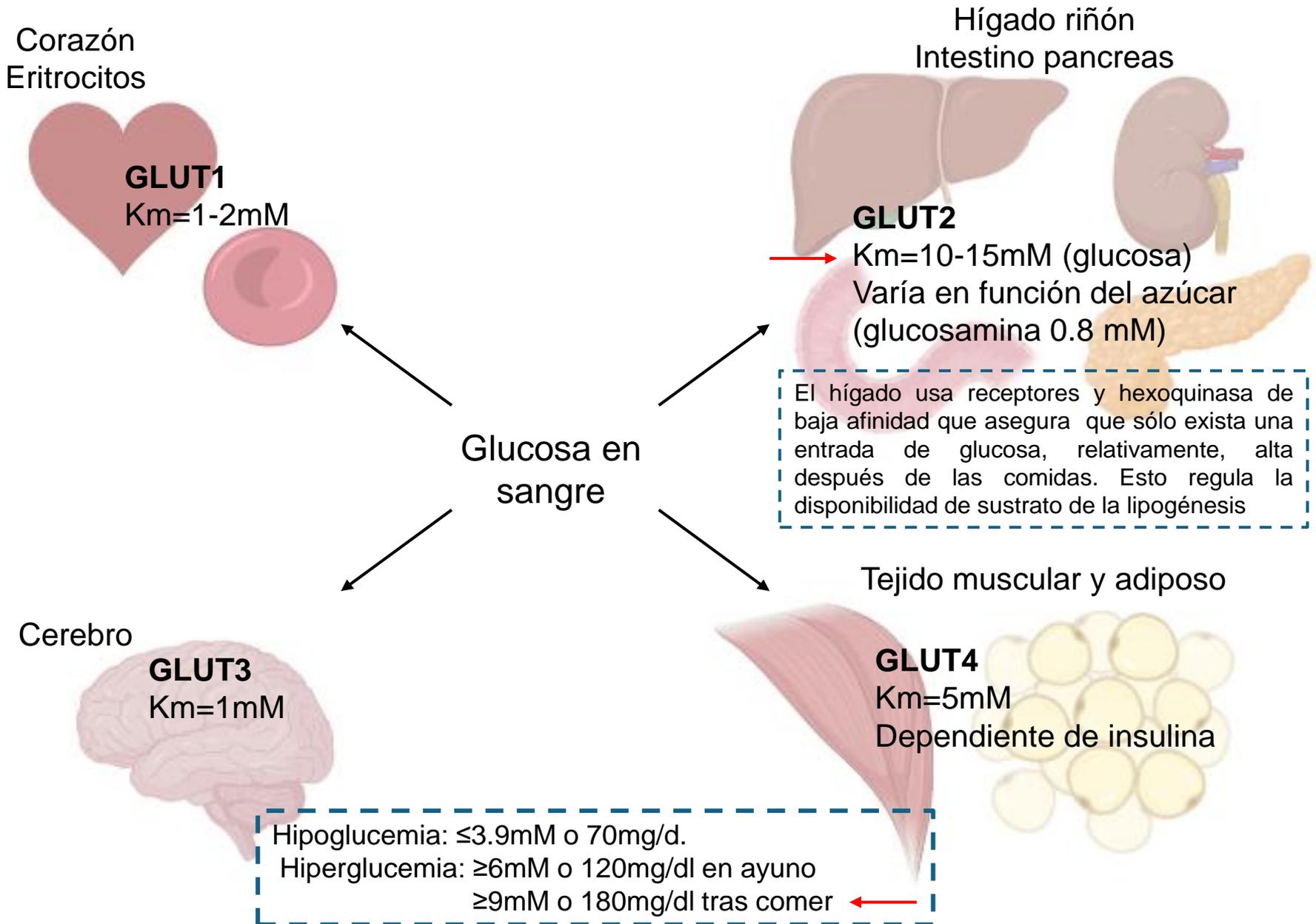
# Síntesis de ácidos grasos: La glucosa es el principal precursor

- La síntesis de ácidos grasos se da en el hígado (principalmente), a partir de **Acetil-CoA**.
- El acetil-CoA proviene, en su mayoría, de la glucosa.
- En condiciones normales, la síntesis de ácidos grasos se da en condiciones de alta glucosa en sangre. Hay excepciones, como el consumo de alcohol (**tema 20**).
- La síntesis de ácidos grasos necesita además de **NADPH**.



GCK: Glucoquinasa  
ACC1: Acetil-CoA Carboxilasa 1  
FAS: Síntasa de ácidos grasos

# Síntesis de ácidos grasos: Transportadores de glucosa (los clásicos)



# Síntesis de ácidos grasos: Hexoquinasas

## HK1

Km: 0.03mM

Inhibida por G-6P,  $K_i=0.02\text{mM}$

$\uparrow[\text{Pi}]$  protege contra la inhibición



## HK2

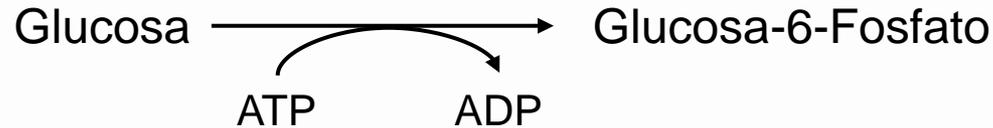
Km: 0.3mM

Inhibida por G-6P,  $K_i=0.02\text{mM}$

$\uparrow[\text{Pi}]$  favorece la inhibición



## HEXOQUINASA (HK)

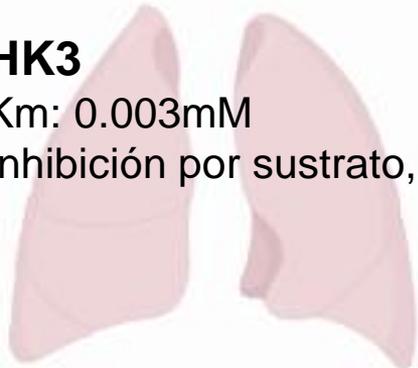


Hipoglucemia:  $\leq 3.9\text{mM}$  o  $70\text{mg/d}$ .  
Hiperglucemia:  $\geq 6\text{mM}$  o  $120\text{mg/dl}$  en ayuno  
 $\geq 9\text{mM}$  o  $180\text{mg/dl}$  tras comer  $\leftarrow$

## HK3

Km: 0.003mM

Inhibición por sustrato,  $K_i: 1\text{mM}$

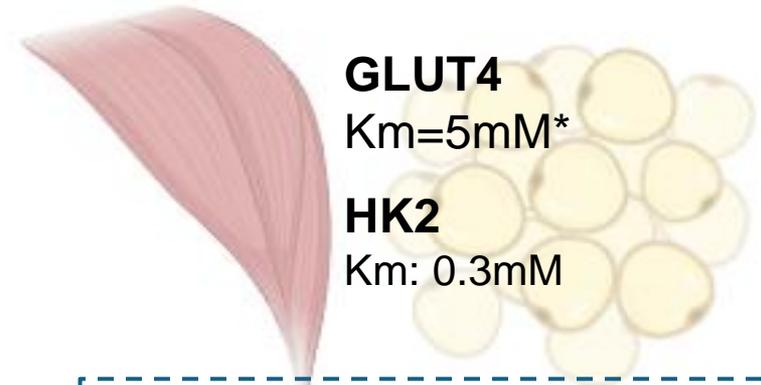
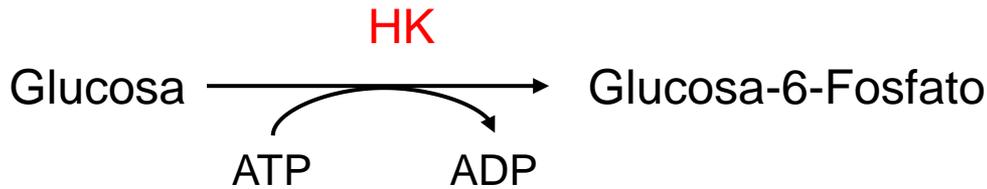


## HK4 o GCK

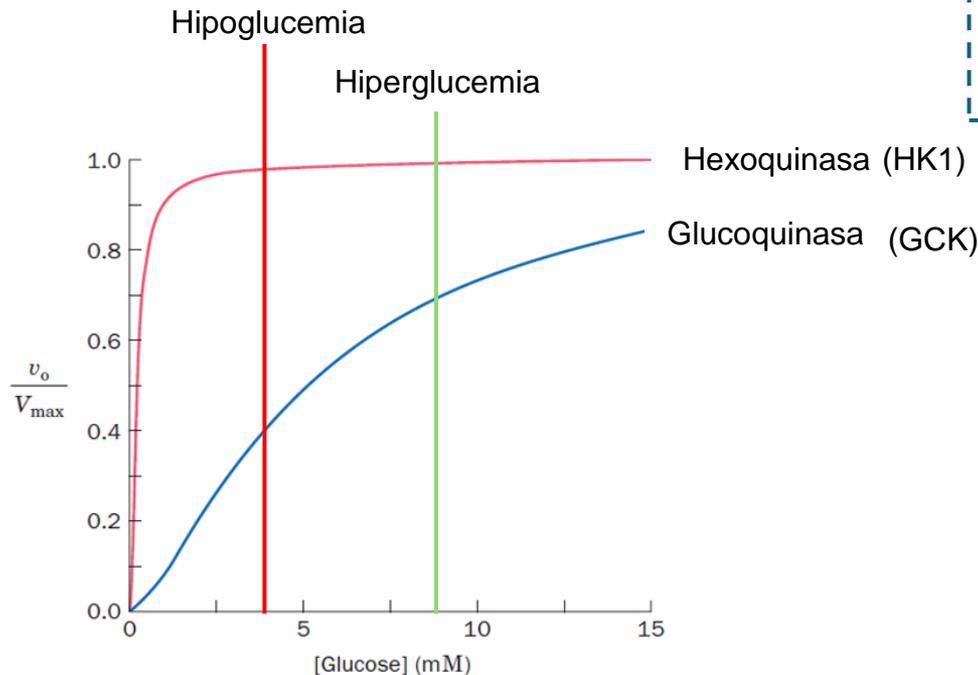
Km: 6mM



# Síntesis de ácidos grasos: Hexoquinasas

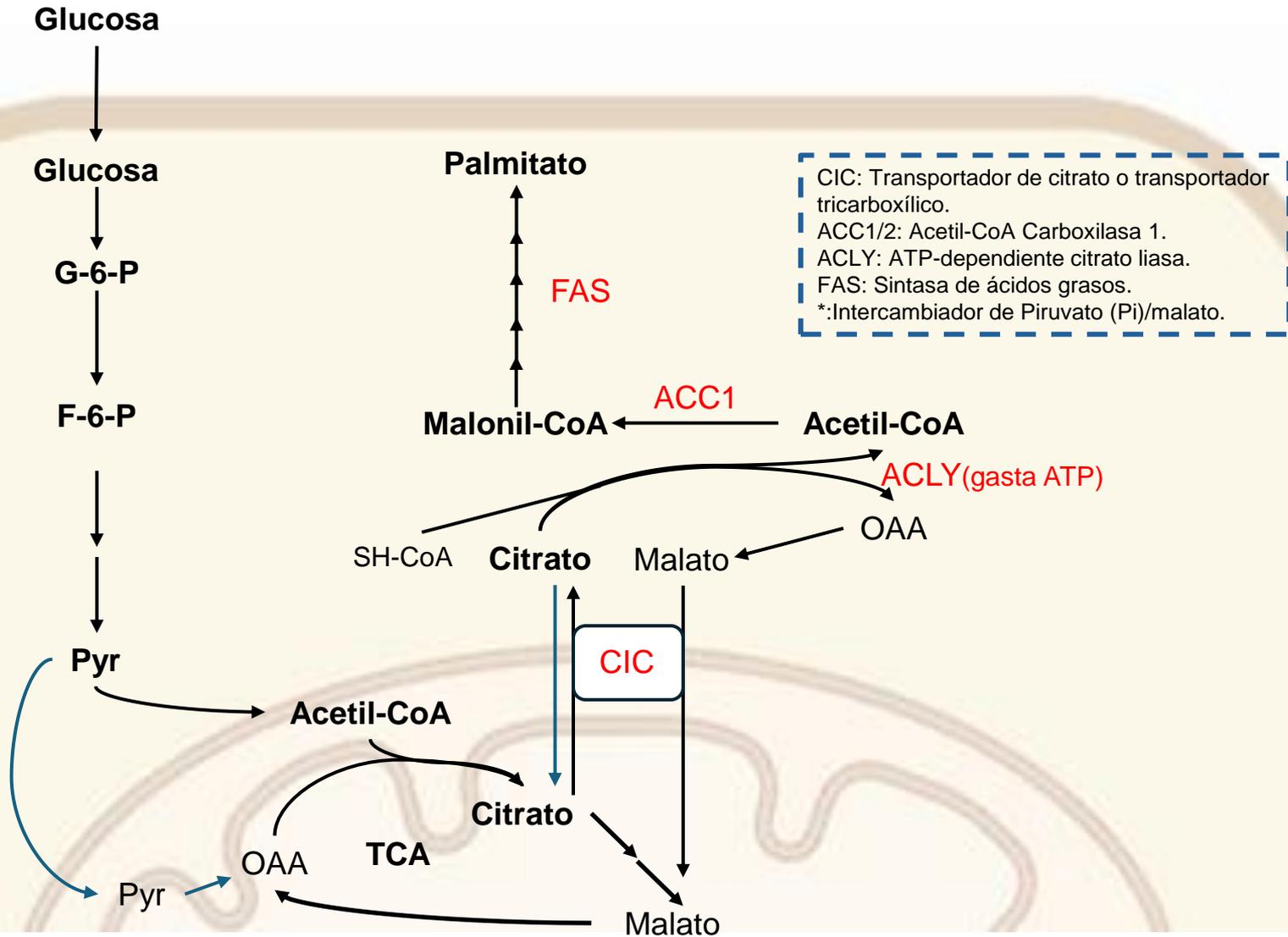


El hígado usa receptores y hexoquinasa de baja afinidad que asegura que sólo exista una entrada de glucosa, relativamente, alta después de las comidas. Esto regula la disponibilidad de sustrato de la lipogénesis



# Síntesis de ácidos grasos: Origen del Acetil-CoA para la síntesis

La glucosa es el principal precursor de los ácidos grasos. El acetil-CoA que se genera se transporta al citoplasma en forma de citrato vía el transportador CIC, que lo acopla a la entrada de mala a la mitocondria. En el citoplasma el citrato se convierte en acetil-CoA y oxalacetato. El oxalacetato vuelve a la mitocondria y el acetil-CoA se emplea para la síntesis de ácidos grasos.

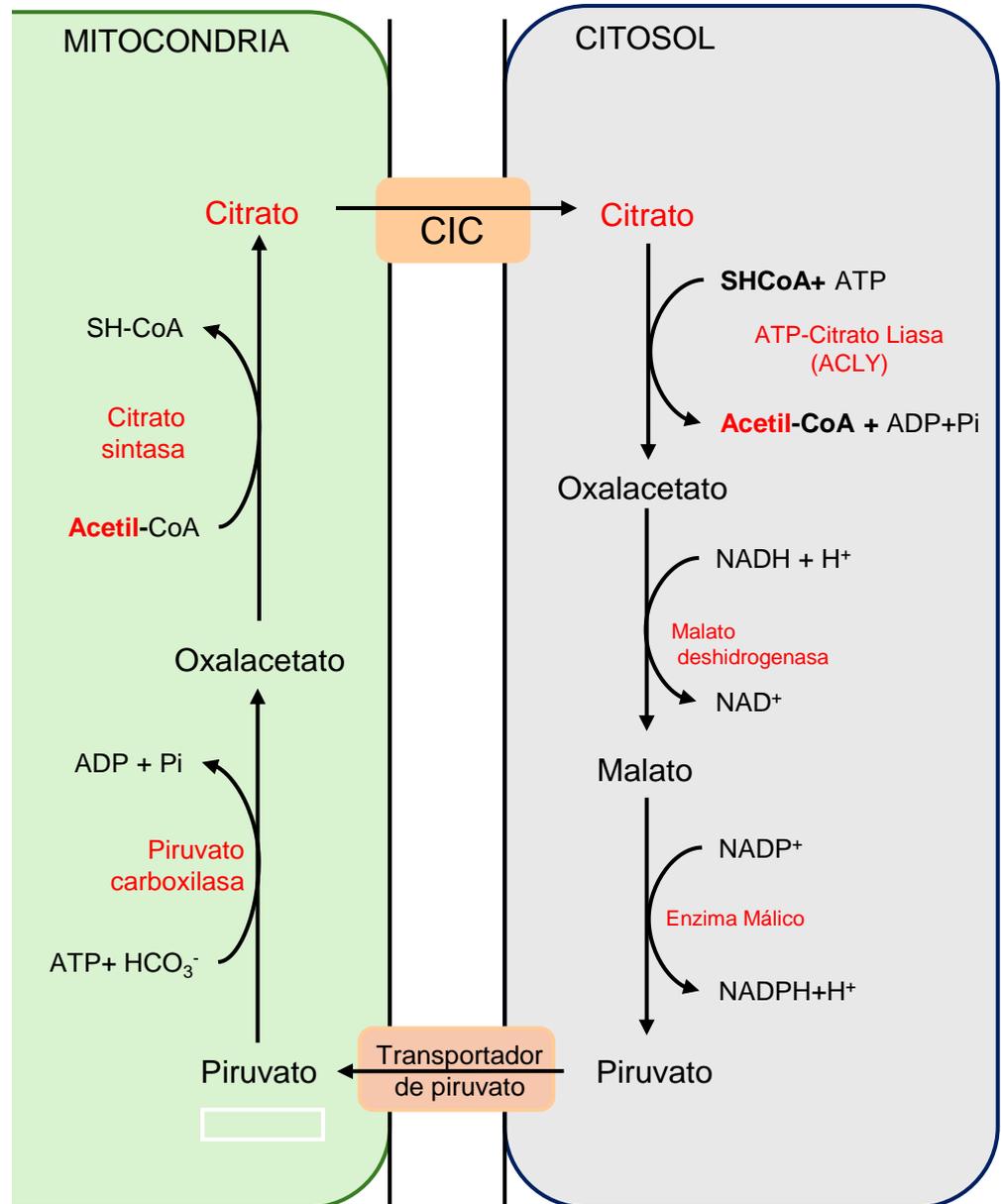






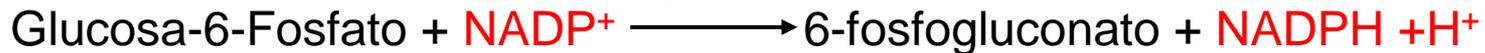
# Síntesis de ácidos grasos: Lanzadera de citrato-malato

- La lanzadera de citrato malato es el mecanismo por el cual se transporta acetil-CoA al citoplasma.
- El acetil-CoA se transporta en forma de citrato mediante el cotransportador CIC. Este acopla la salida de citrato de la mitocondria con la entrada de malato.
- En el citoplasma en citrato se convierte en acetil-CoA y oxalacetato, con gasto de ATP.
- El oxalacetato se convierte, secuencialmente, en malato con gasto de NADH, y posteriormente en piruvato, reduciendo NADP<sup>+</sup> a NADPH. Este NADPH puede ser utilizado para la síntesis de ácidos grasos.
- El piruvato puede transportarse a la mitocondria por un transportador que cotransporta piruvato y fosfato y lo acopla al antiporte de malato al citoplasma. Como el CIC introduce malato a la mitocondria, se considera que el flujo neto de malato es 0.
- En la mitocondria el malato es convertido en oxalacetato, que podrá condensarse con acetil-CoA para dar lugar a otra molécula de citrato.



## 1) Ruta de las pentosas fosfato:

1.1) Glucosa-6-Fosfato Deshidrogenasa (G6PD):



1.2) Fosfogluconato Deshidrogenasa (PGD)



## 2) Enzima málico (ME1):



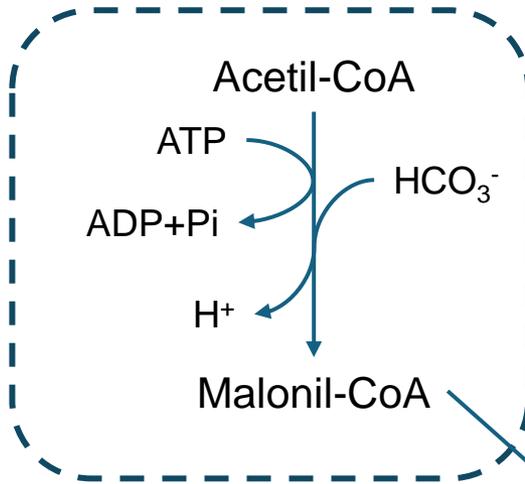
## 3) Isocitrato deshidrogenasa citoplasmática o IDH1:



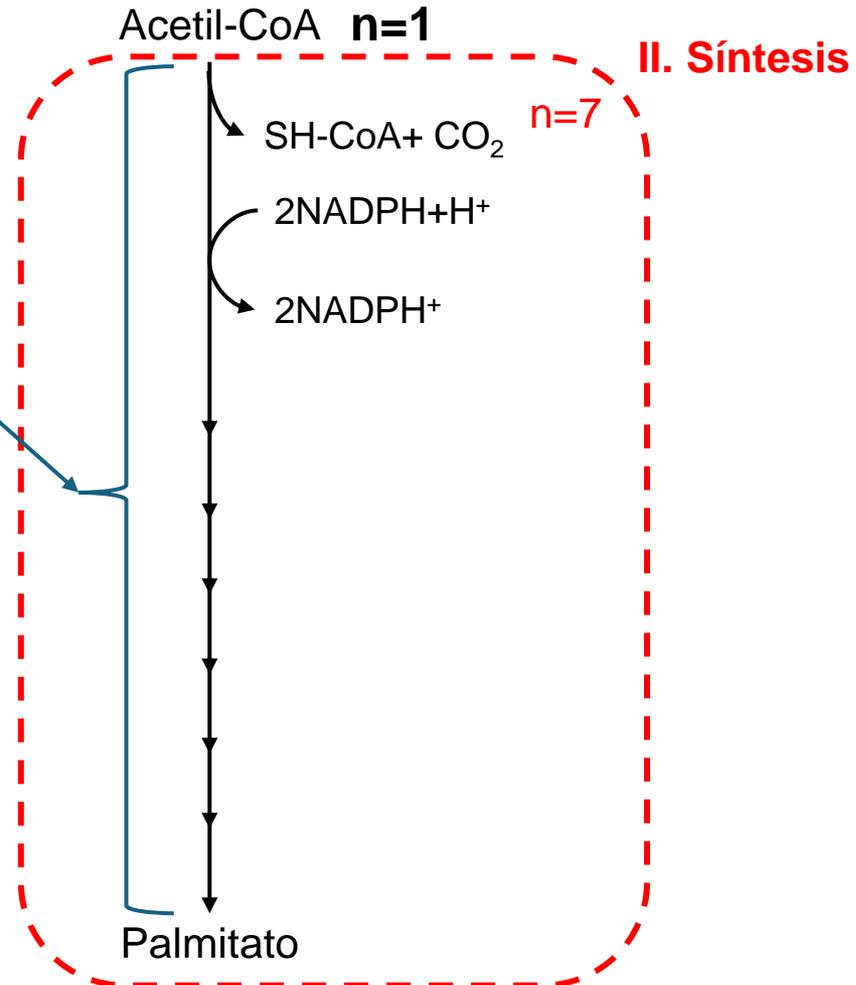
# El palmítico o palmitato (c16) es el ácido graso que sintetiza la sintasa de ácidos grasos (FAS)

I. El acetil-CoA se condensa con bicarbonato para dar lugar a malonil-CoA.

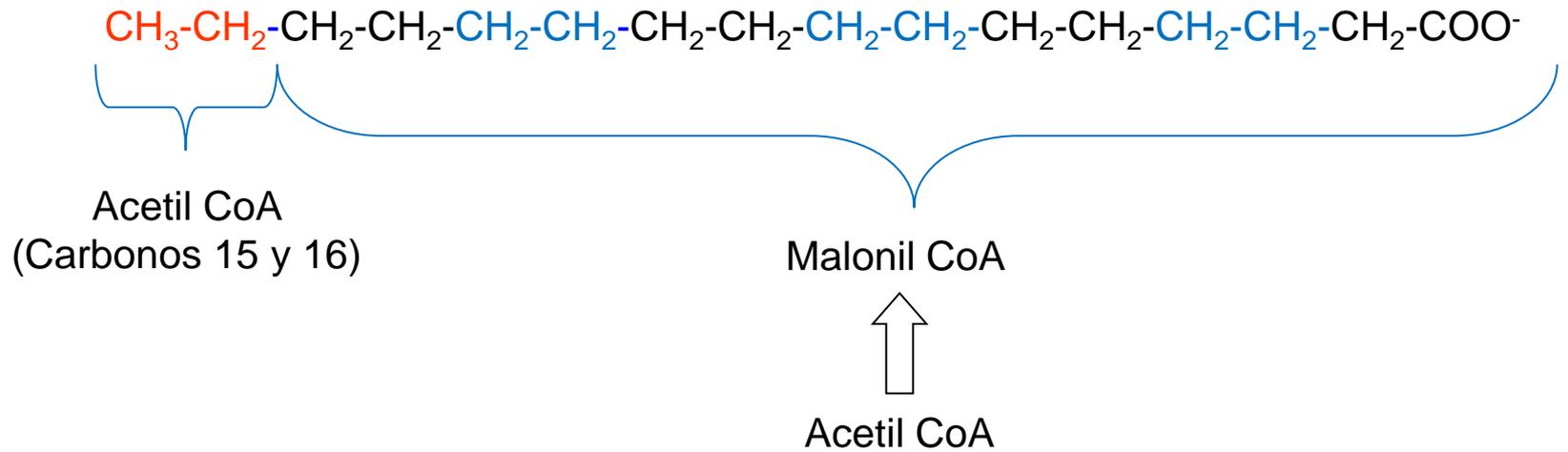
## I. Generación de malonil-CoA n=7



II. Un acetil-CoA es utilizado como base para la síntesis de palmitato. Se le adicionan 7 malonil-CoA. La sintasa realiza la síntesis de forma secuencial: Eliminación del SH-CoA; la condensación con liberación de CO<sub>2</sub>; reducción del grupo ceto; una deshidratación (formación de insaturación); y reducción del doble enlace.



# Procedencia de los carbonos del ácido palmítico

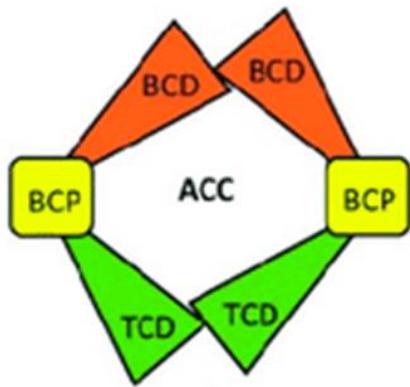


# Reacción de la Acetil-CoA Carboxilasa (ACC): Síntesis de malonil-CoA

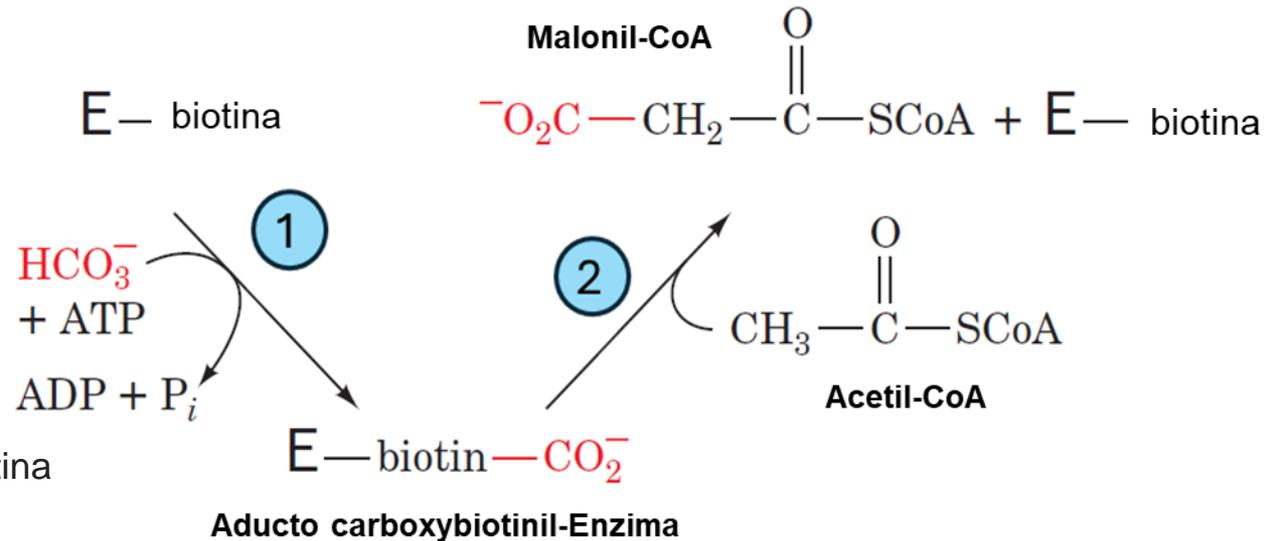
La síntesis de malonil-CoA es una reacción en 2 pasos:

- 1) Carboxilación de la biotina (Gasto de ATP) empleando ión bicarbonato y se genera el intermediario carboxibiotinil.
- 2) Transferencia del grupo carboxilo al acetil-CoA, generando malonil-CoA por el TCD.

Estructura de ACC



BCD: Dominio de carboxilación  
BCP: Dominio de interacción con biotina  
TCD: Dominio de transferencia



# Regulación de la Acetil-CoA Carboxilasa

La ACC es activa en forma filamentosa o de polímeros, ya que en forma de polímeros se reduce la movilidad los dominios móviles del enzima.

La fosforilación induce el colapso del filamento/polímeros a dímeros inactivos. La AMPK induce la fosforilación de ACC, mientras que la insulina activa a las fosfatasa que la revierten, permitiendo la formación de los filamentos/polímeros activos.

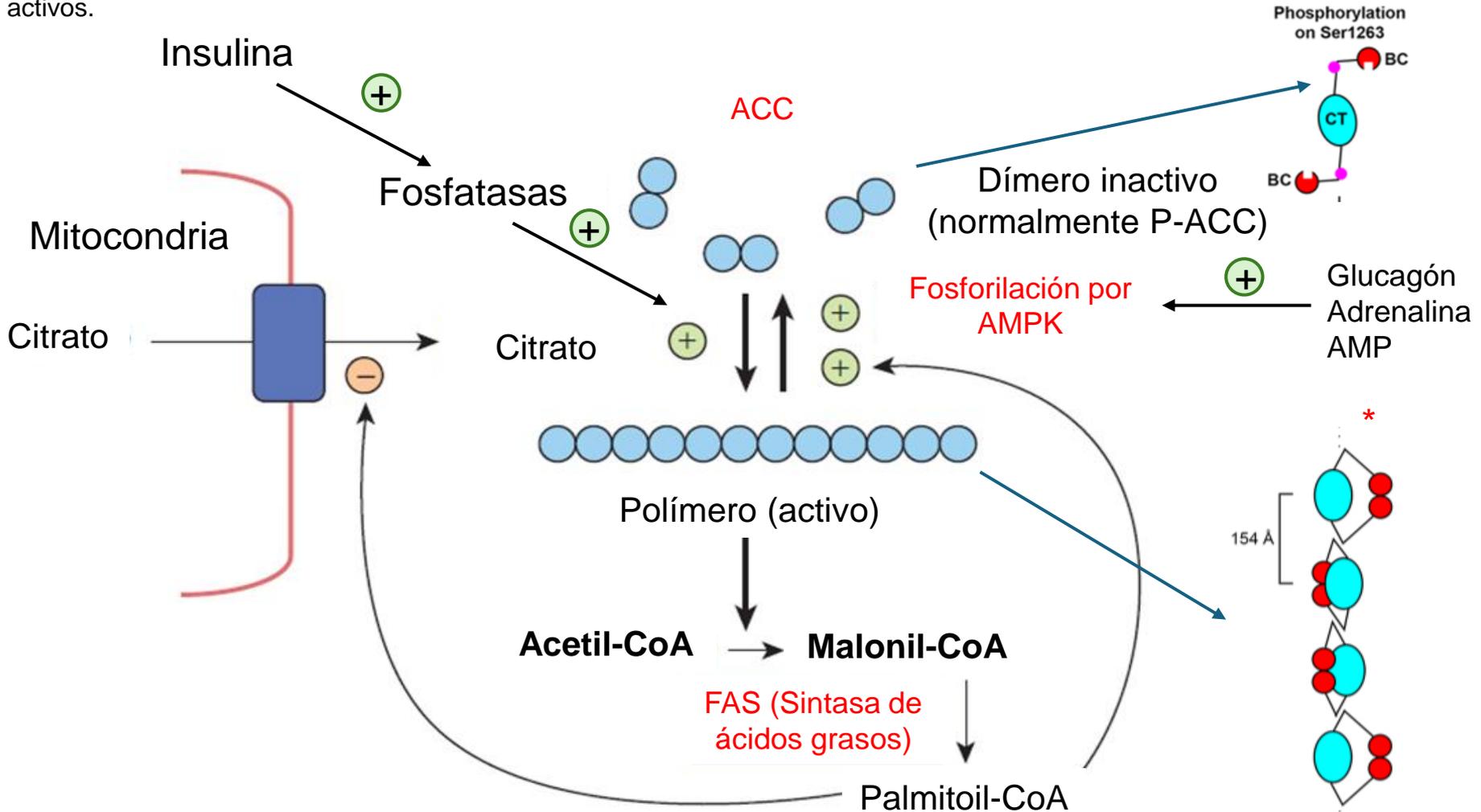
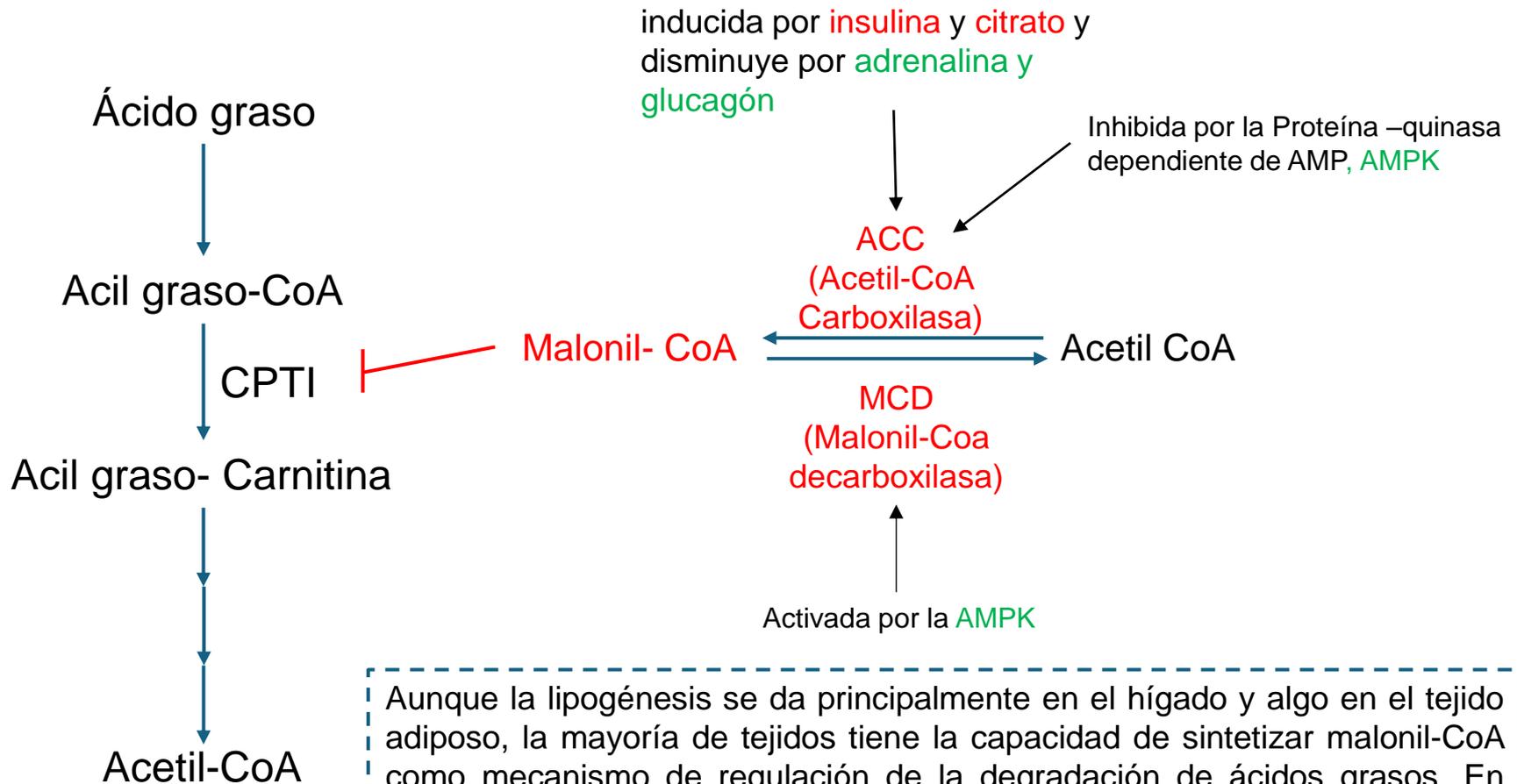


Figura: Modificada de Harper, Biochemistry, 30ª edición

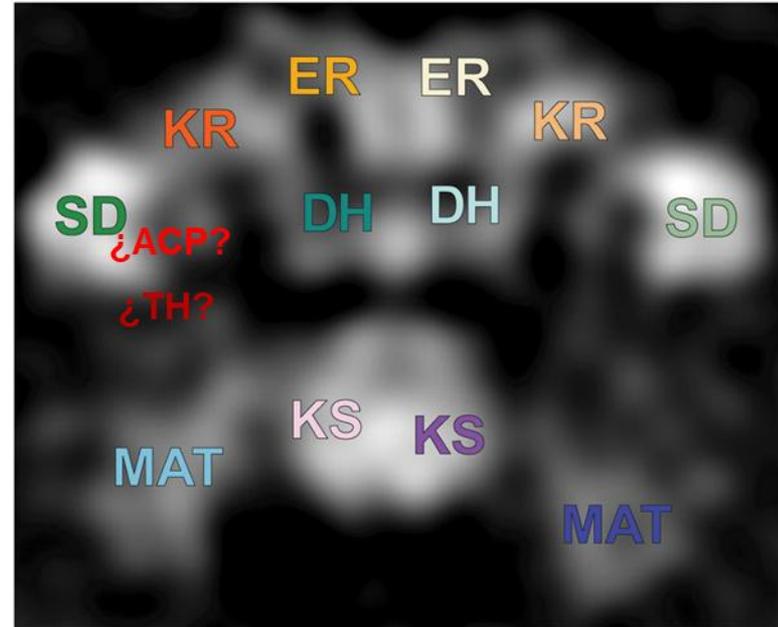
La síntesis de ácidos grasos se lleva a cabo, principalmente, en el hígado, pero todos los tejidos tienen AcetilCoA Carboxilasa para la regulación de la degradación.



Aunque la lipogénesis se da principalmente en el hígado y algo en el tejido adiposo, la mayoría de tejidos tiene la capacidad de sintetizar malonil-CoA como mecanismo de regulación de la degradación de ácidos grasos. En estos tejidos el enzima que cataliza la síntesis de malonil-CoA es ACC2, mientras que en los tejidos lipogénicos la realiza la ACC1. La acumulación de malonil-CoA se puede revertir mediante la Malonil CoA decarboxilasa, un enzima que se activa en situaciones de estrés energético.

# FAS, Síntasa de ácidos grasos: Estructura

## Reconstrucción 3-D por crio-EM de FAS



- KS:  $\beta$ -Cetoacil **sintasa**
- MAT: Malonil transferasa
- DH: **Deshidratasa**
- ER: Enoil **reductasa**
- KR:  $\beta$ -Cetoacil **reductasa**
- ACP: Proteína transportadora de acilos
- TE: Tiosterasa
- SD: Dominio estructural\*

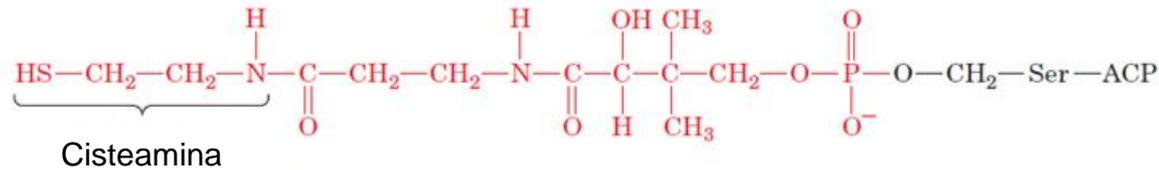
## Secuencia lineal de dominios



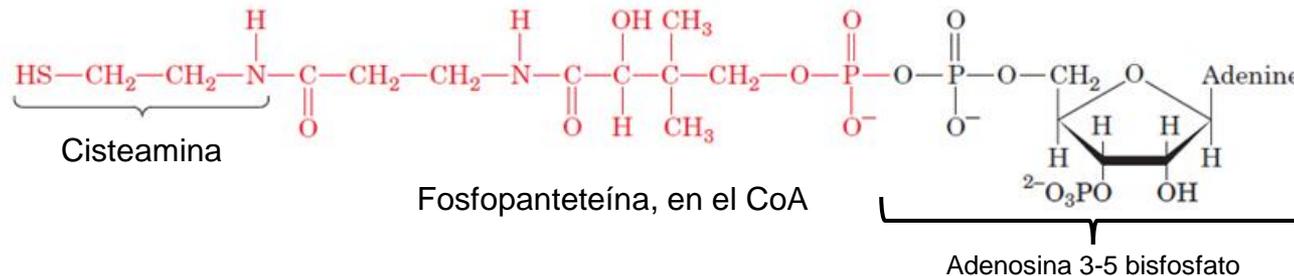
- La sintasa se encuentra en forma de dímero, pesando cada monómero 260KDa. Se localiza en el citoplasma.
- Consta de seis enzimas y un ACP o Proteína Transportadora de Acilos.
- Añade malonil-CoA hasta sintetizar **palmitato (C16), el precursor del resto de ácidos grasos.**
- Le elongación se da en 4 etapas:
  - Condensación
  - Reducción
  - Deshidratación
  - Reducción

# FAS, Síntesis de ácidos grasos: Estructura

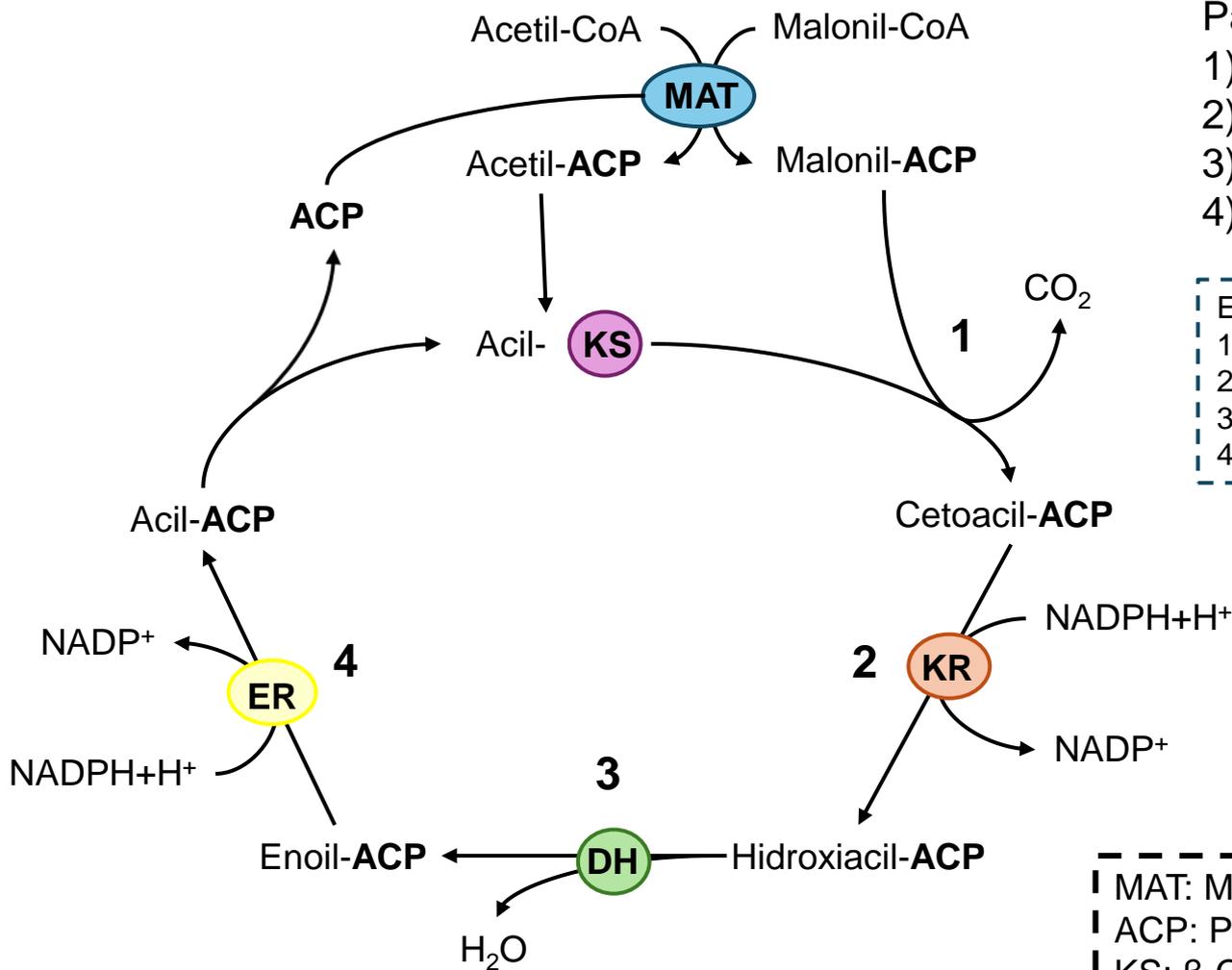
- La función de la proteína transportadora de acilos o **ACP** es ir moviendo el sustrato de un centro activo a otro.
- La ACP tiene unido fosfopanteteína, un ácido pantoténico (**Vit. B5**) unido a una cisteína. Esta estructura similar a la Coenzima A.



Fosfopanteteína, como grupo prostético del ACP



# FAS, Síntesis de ácidos grasos: Visión general de 1 ciclo



Pasos:

- 1) Condensación
- 2) Reducción
- 3) deshidratación
- 4) reducción

En la beta oxidación :

- 1) Oxidación
- 2) Hidratación
- 3) Oxidación
- 4) Rotura

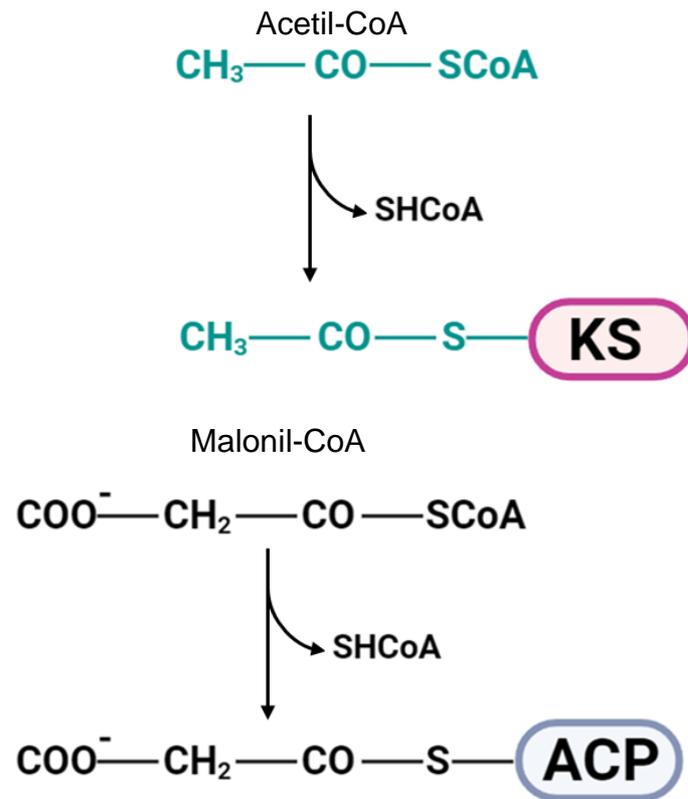
MAT: Malonil transferasa  
ACP: Proteína transportadora de acilos  
KS: β-Cetoacil **sintasa**  
KR: β-Cetoacil **reductasa**  
DH: **Deshidratasa**  
ER: Enoil **reductasa**

Animación:

[https://www.youtube.com/watch?v=Dc3\\_LLXsguw&t=22s](https://www.youtube.com/watch?v=Dc3_LLXsguw&t=22s)

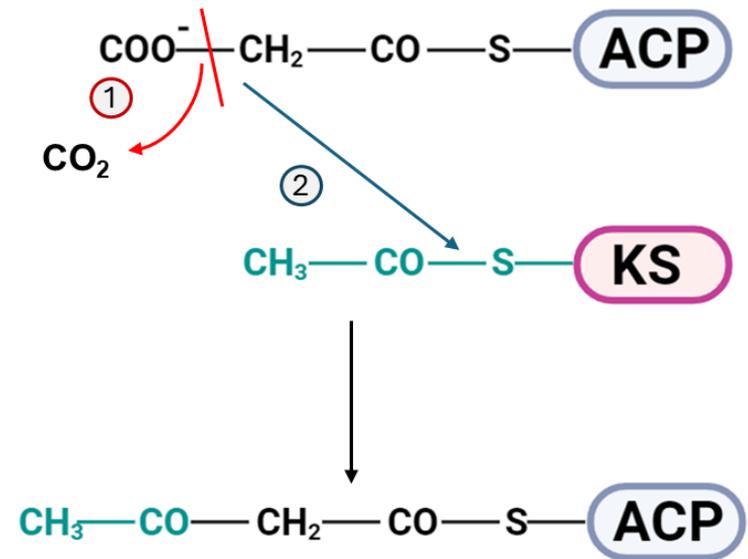
# 1) La actividad $\beta$ -cetoacil sintasa condensa una molécula de malonilo con una de acetilo

- El primer paso es la unión del acetil-CoA a la  **$\beta$ -Cetoacil sintasa (KS)** mediante un enlace tioéster. **Pasa a ser un acetilo.** En las siguientes vueltas, se une el acilo que se está sintetizando.
- En esta unión se libera la coenzima A, que podrá emplearse sintetizar acetil-CoA o malonil-CoA para continuar con la síntesis de ácidos grasos. (recordad que la disponibilidad de coenzima A es un factor limitante en el metabolismo de ácidos grasos).
- Tras esto se introduce un malonil-CoA, el cual se une a la ACP liberando otra coenzima A, pasando a ser un grupo malonilo. Lo cataliza la Malonil transferasa (MAT).
- La KS lleva a cabo la reacción de condensación entre el malonilo y el acetilo/acilo.



# 1) La actividad $\beta$ -cetoacil sintasa condensa una molécula de malonilo con una de acetilo

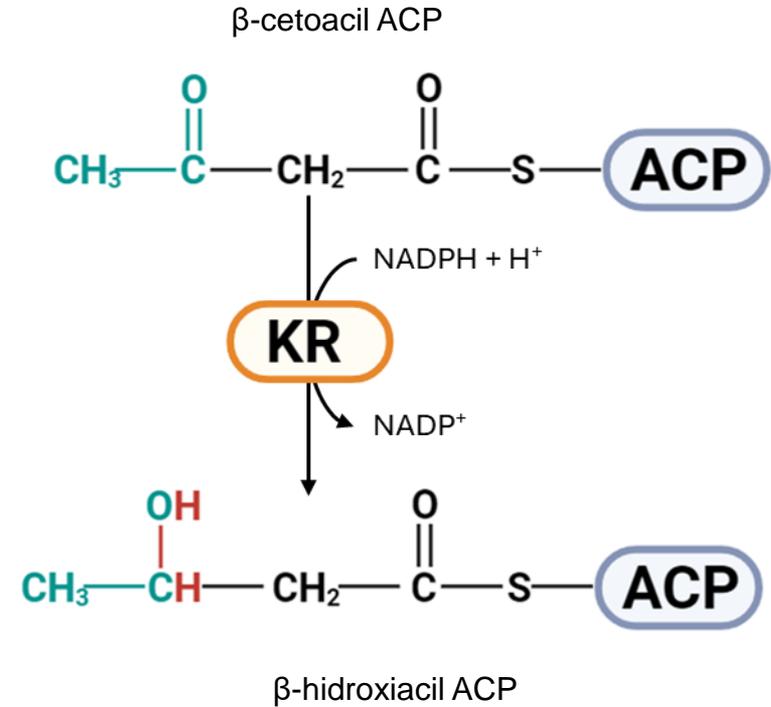
- En la primera vuelta se produce la reacción de condensación entre el acetil-ACP y el acetilo. En las siguientes es entre acetil-ACP y un acilo.
- La reacción de condensación no consume energía ya que esta reacción se acopla a la descarboxilación del malonil-ACP a acetil-ACP.
- El carbono que se elimina es el proveniente del ión bicarbonato.



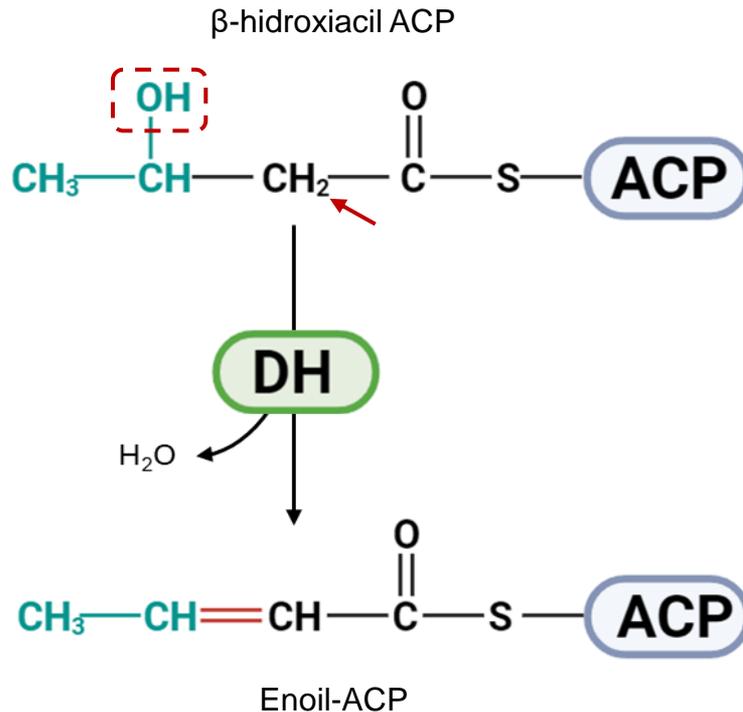
## 2) Después de la condensación se lleva a cabo la reducción del carbono en posición $\beta$

Los siguientes pasos son para eliminar el grupo ceto:

- Reducción del grupo ceto del carbono beta a hidroxilo, con gasto de NADPH. En la primera vuelta corresponde al acetilo, en las subsiguientes al acilo.
- Lo realiza la subunidad cetoácido reductasa.

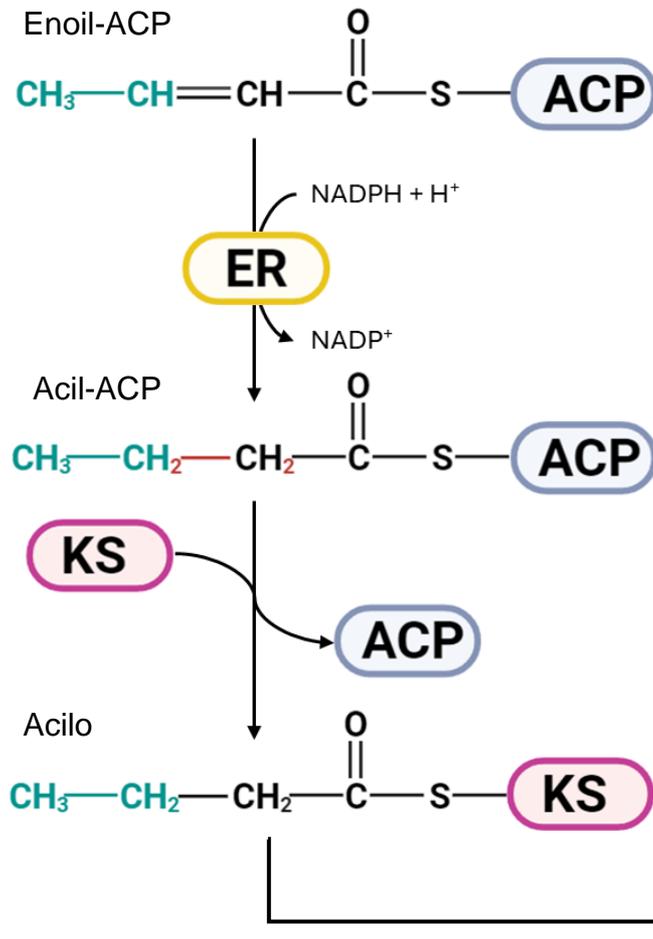


### 3) La Hidroxiacil Deshidratasa induce la formación de un doble enlace C2-C3

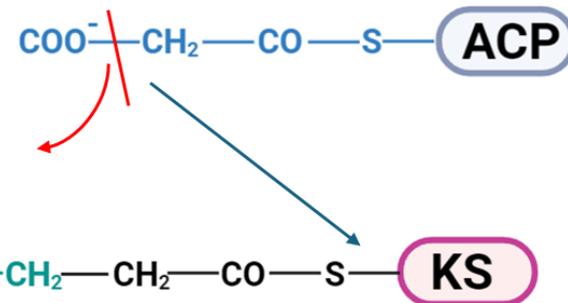


- Se elimina el grupo hidroxilo del carbono beta. Para ello se elimina también un protón del carbono alfa, liberándose una molécula de agua y formándose un doble enlace entre ambos carbonos.
- Lo realiza la subunidad hidroxiacil deshidratasa..

## 4) La Enoil Reductasa elimina el doble enlace



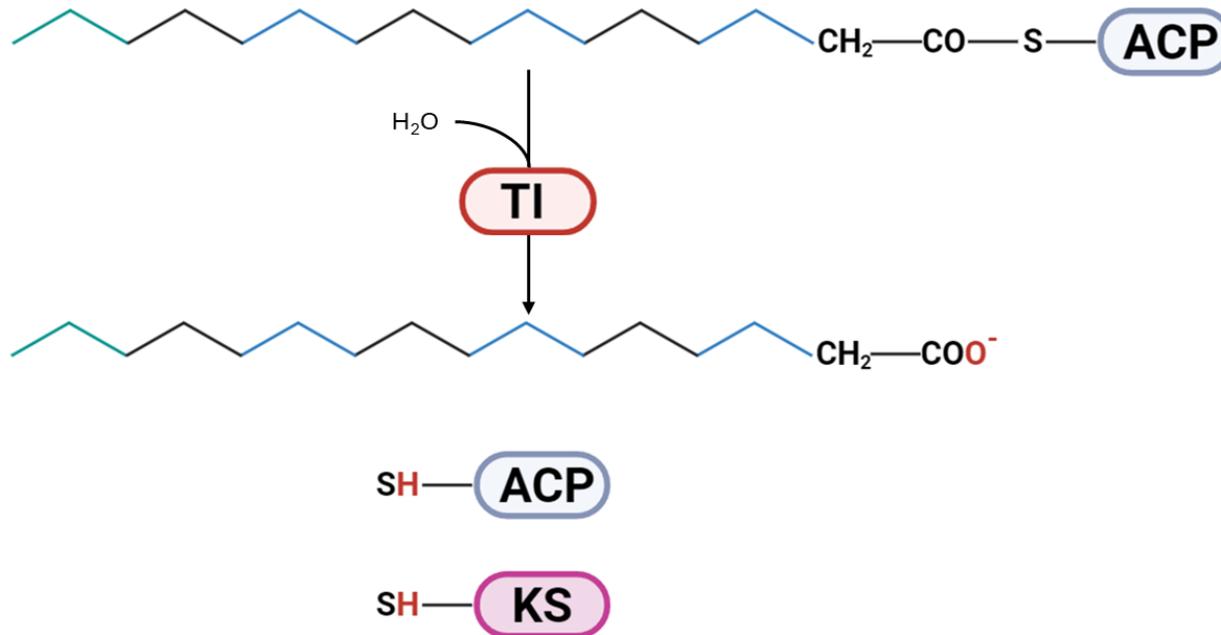
- Se reduce el doble enlace, el NADPH+H<sup>+</sup> cede los dos protones
- Lo realiza la subunidad enoil reductasa.
- En este paso si se ha formado palmitoil-ACP se procederá a liberarse, en caso contrario, se procederá a dar otra vuelta de síntesis, cediéndose el acilo a la KS.



Entrada de Malonil-CoA,  
Inicio de la Segunda vuelta

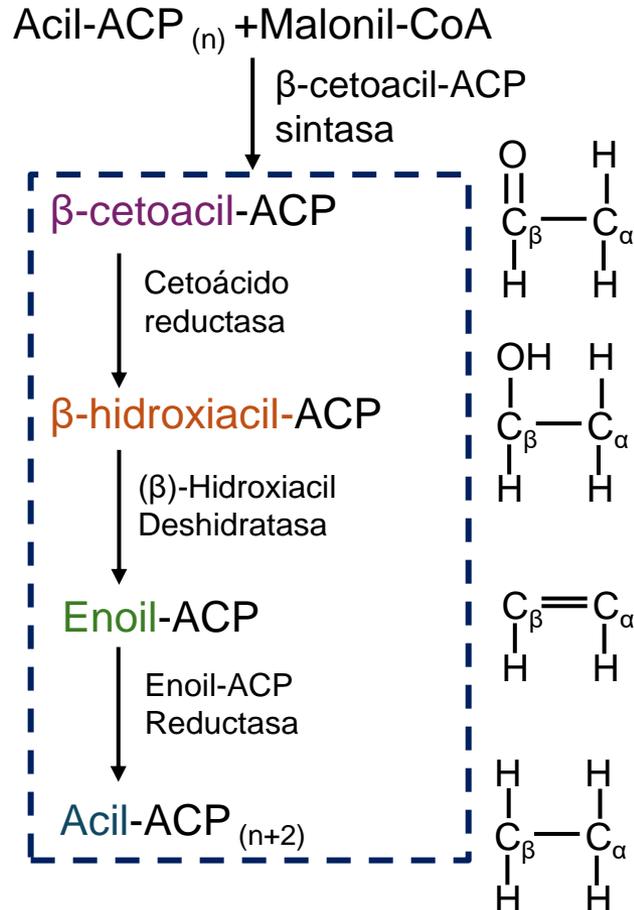
# La tiolasa libera el ácido graso sintetizado

De ser la última vuelta, el acilo-ACP (normalmente palmitato-ACP), se liberará mediante la tiolasa, con gasto de una molécula de agua

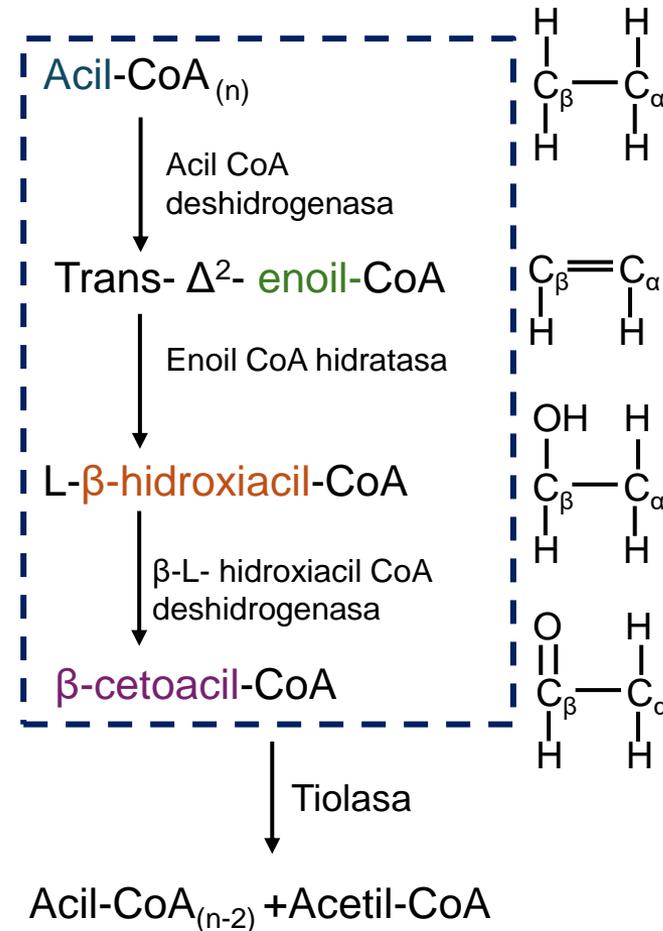


# Comparativa entre síntesis y degradación de ácidos grasos

## Síntesis (FAS)



## Degradación



El ácido palmítico es el precursor de la mayoría de los ácidos grasos de cadena más larga. Las reacciones de elongación pueden llevarse a cabo en diferentes compartimentos celulares.

### 1. Acido graso elongasa del RE

1. Utiliza **malonil CoA** para donar carbonos.
2. Los acilos están unidos a CoA en vez de a ACP.
3. Las actividades enzimáticas están localizadas en proteínas diferentes.
4. Genera ácidos grasos de cadena muy larga.

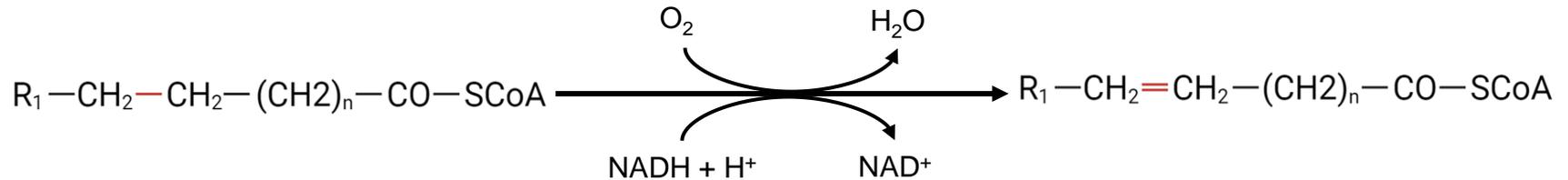
### 2. Elongación en el citoplasma

1. Similar a la elongación en el RE. Difiere en que los sustratos son los ácidos grasos de 10 átomos de carbono y los **insaturados**.
2. En el **cerebro los sustratos son los ácidos grasos de cadena muy larga**, que se utilizan en la síntesis de esfingolípidos. Esta actividad aumenta mucho durante la mielinización.

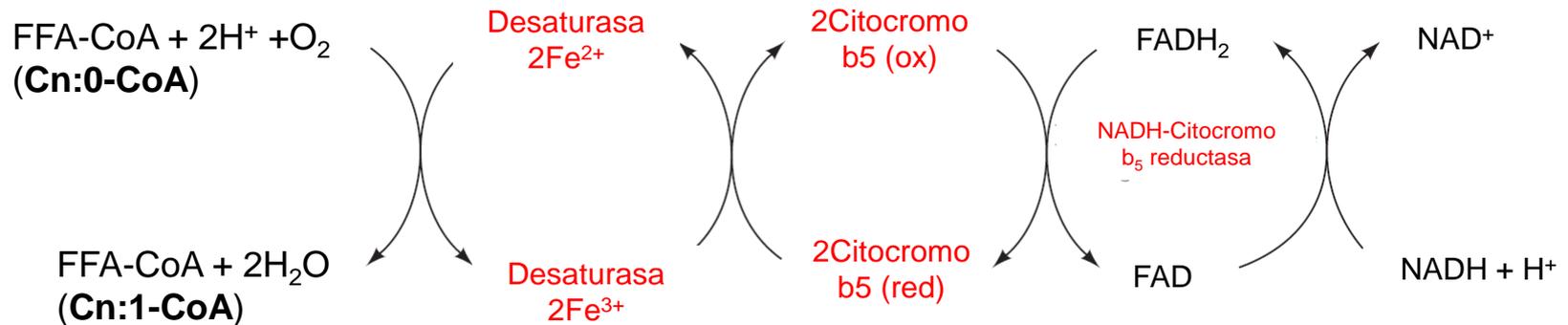
### 3. Elongación mitocondrial

1. Es el proceso inverso de la  $\beta$ -oxidación, es decir se produce mediante las reacciones inversas a la beta-oxidación.
2. El donador de carbonos es el **acetil CoA**
3. Suele emplear ácidos de cadena corta como sustrato (a partir de C10).

La desaturación de ácidos grasos tiene lugar en la membrana del RE liso por acción de una oxidasa de función mixta.



Las **oxidasas de función mixta** catalizan una reacción en la que el **aceptor** de electrones es el **oxígeno molecular**. En esta reacción hay dos dadores de electrones: el acil-CoA saturado y el NADH. El NADH cede sus electrones al oxígeno a través de una cadena de citocromos que forma parte de la molécula del enzima. En los animales, no hay posibilidad de introducir dobles enlaces más allá del carbono 9.

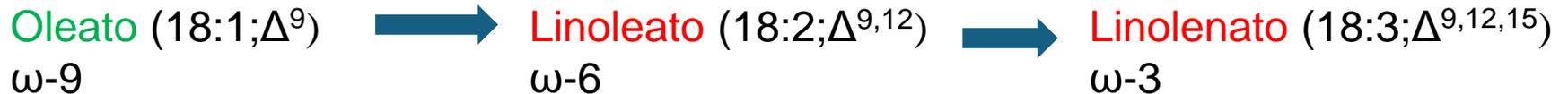


# Los animales no pueden desaturar ácidos grasos más allá del carbono 9. Los ácidos grasos esenciales deben obtenerse de la dieta

En animales:



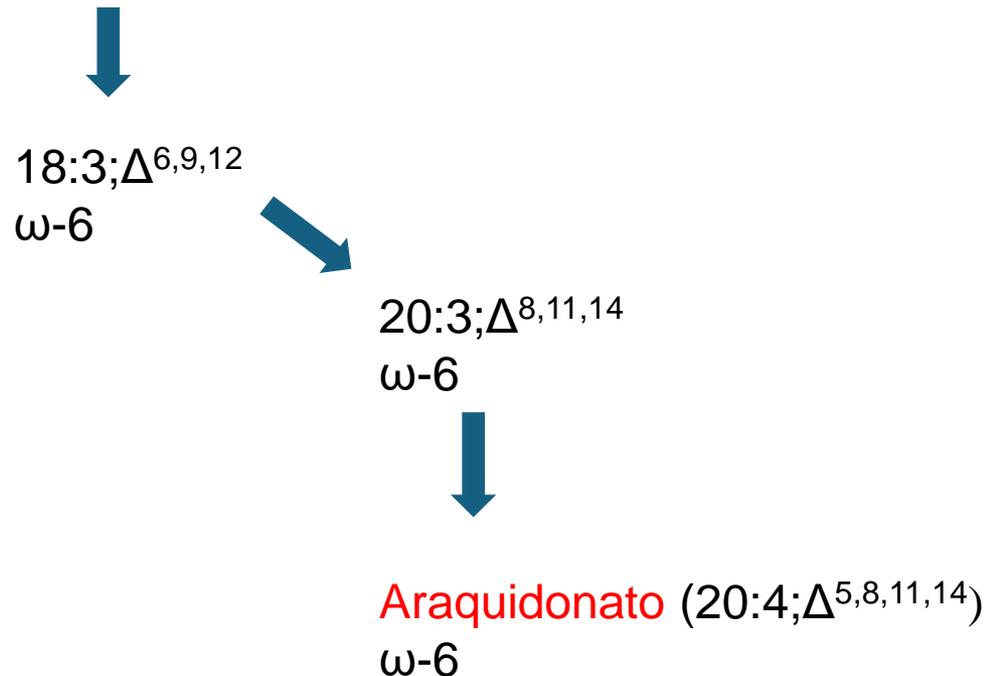
En plantas:



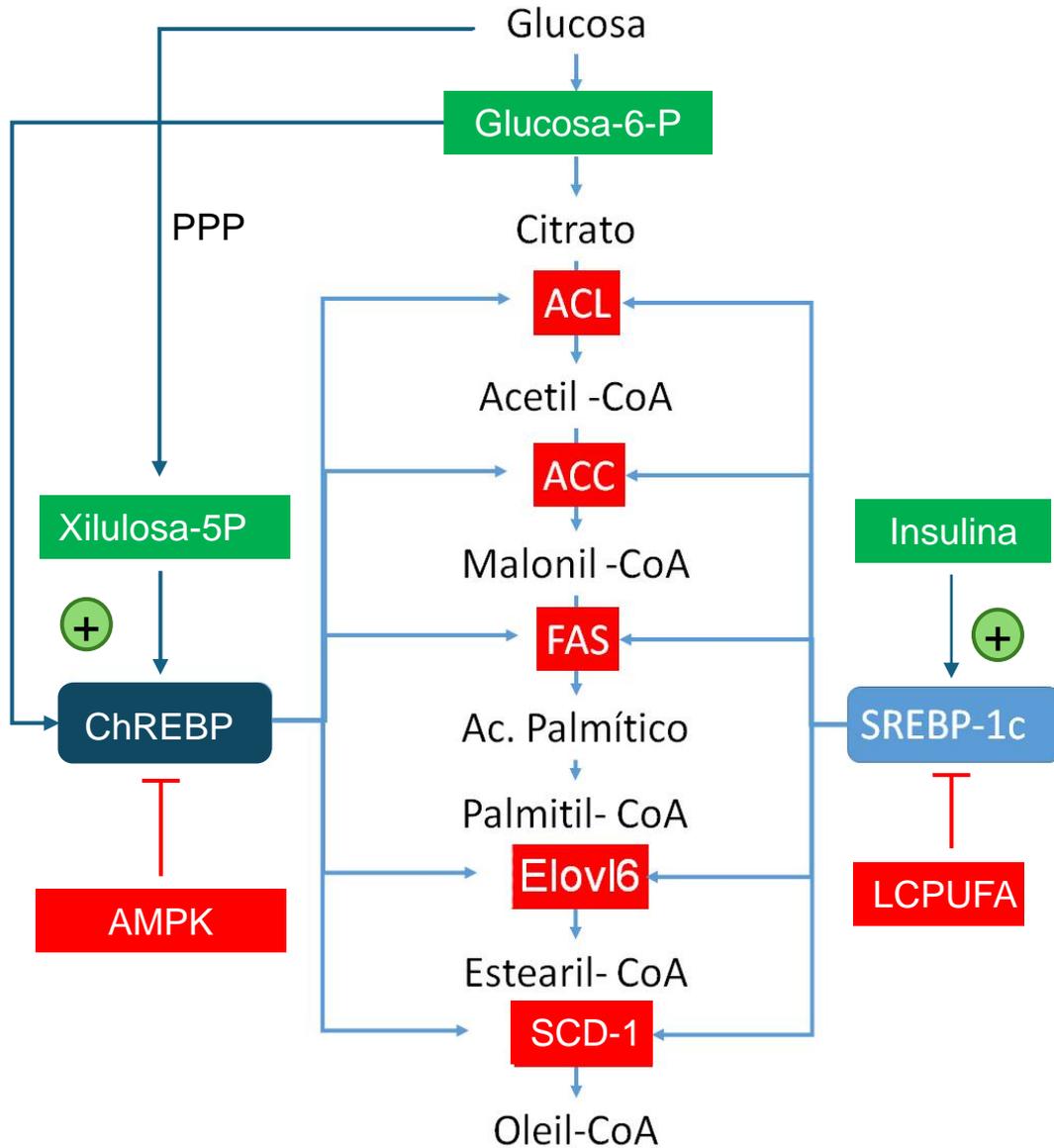
Los animales no pueden generar ácidos grasos de la serie omega 3 y omega 6 y necesita obtenerlos de la dieta.

Los humanos pueden generar omega 9, pero en cantidades muy limitadas.

Las plantas si pueden generarlos, ya que poseen las desaturasas necesarias.



# Varios enzimas de la síntesis de ácidos grasos se regulan por inducción enzimática



- Varios enzimas de la síntesis de ácidos grasos se regulan por regulación de la expresión génica.

- Los principales factores de transcripción asociados a la expresión de estos genes son SREBP-1C y ChREBP.

- Los inductores positivos son la **insulina** (a través del factor de transcripción SREBP-1c). La **glucosa 6 P** y la **Xilulosa 5 P** inducen la translocación nuclear de ChREBP.

- Los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (**LCPUFA**) y la AMPK inhiben SREBP-1c y ChREBP, respectivamente.

PPP: Ruta de las pentosas fosfato.

ACL- Citrato liasa

ACC- AcCoA Carboxilasa

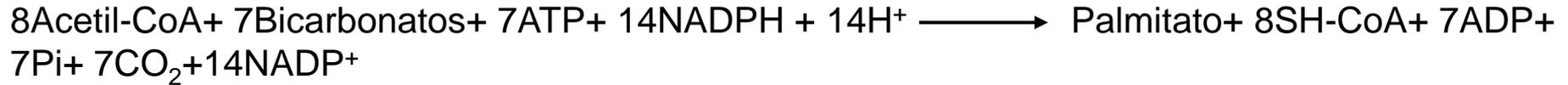
FAS- Sintasa de ácidos grasos

Elovl6- elongasa

SCD1- desaturasa

# Coste energético de la síntesis de ácidos grasos

Estequiometría de la síntesis de palmitato (C16, 7 ciclos de la FAS):



Coste energético de la síntesis de palmitato:

1ATP por Malonil-CoA sintetizado (gasto de ACC1)= 7ATPs

2NADPH en cada ciclo de FAS ( $\beta$ -Cetoacil ACP reductasa y Enoil ACP reductasa)= 14 NADPH  
(14 x 2,5)=35 ATPs

Gasto total de 42ATPs por palmitato sintetizado. **Degradarlo genera 26ATPs.**

Elongasas:

Consumen 1ATP y 2NADPH+H<sup>+</sup> por cada 2C, de forma similar a FAS. Gasto por cada 2C de 6ATPs.

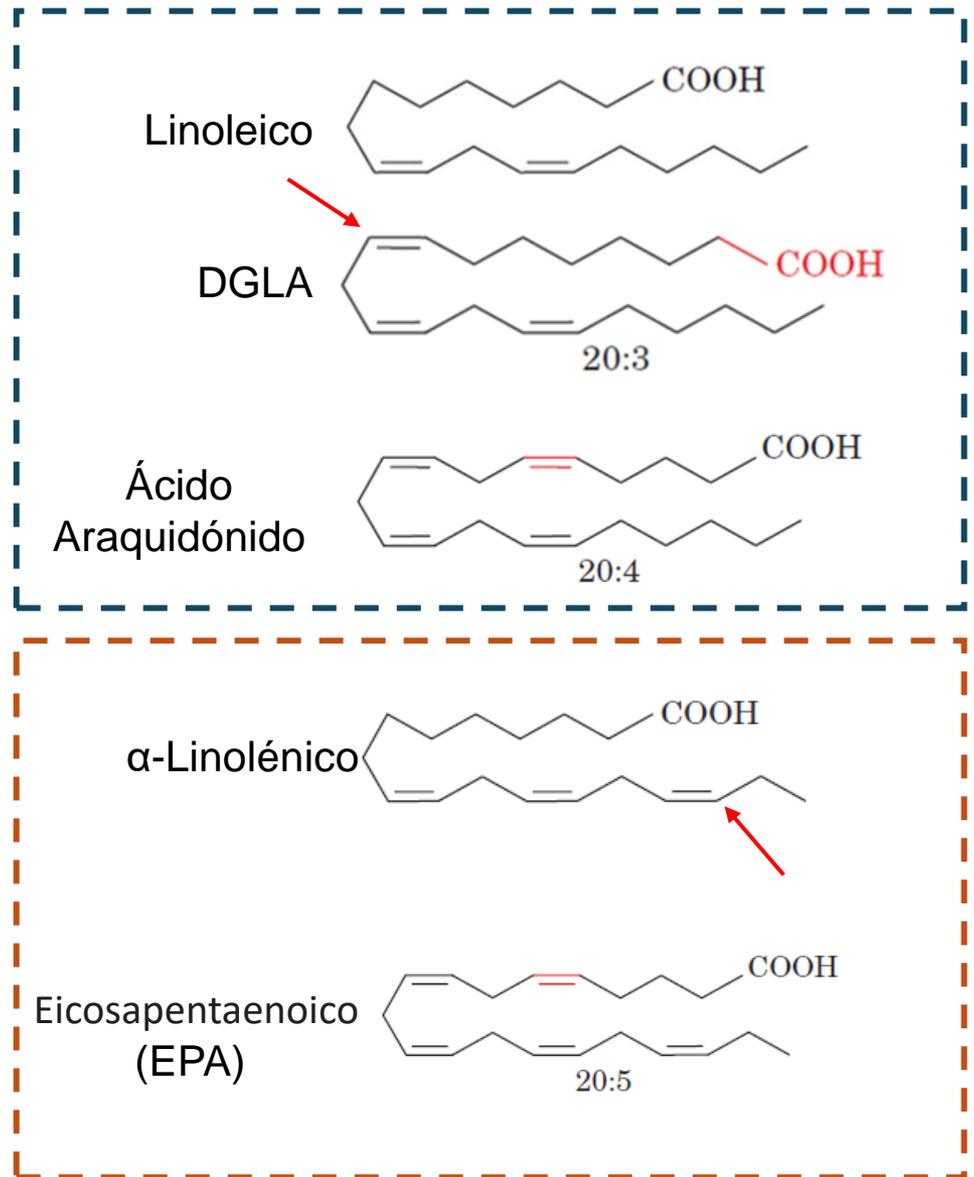
Desaturasas:

Consumen 1NADPH+H<sup>+</sup> = 2.5ATPs por insaturación.

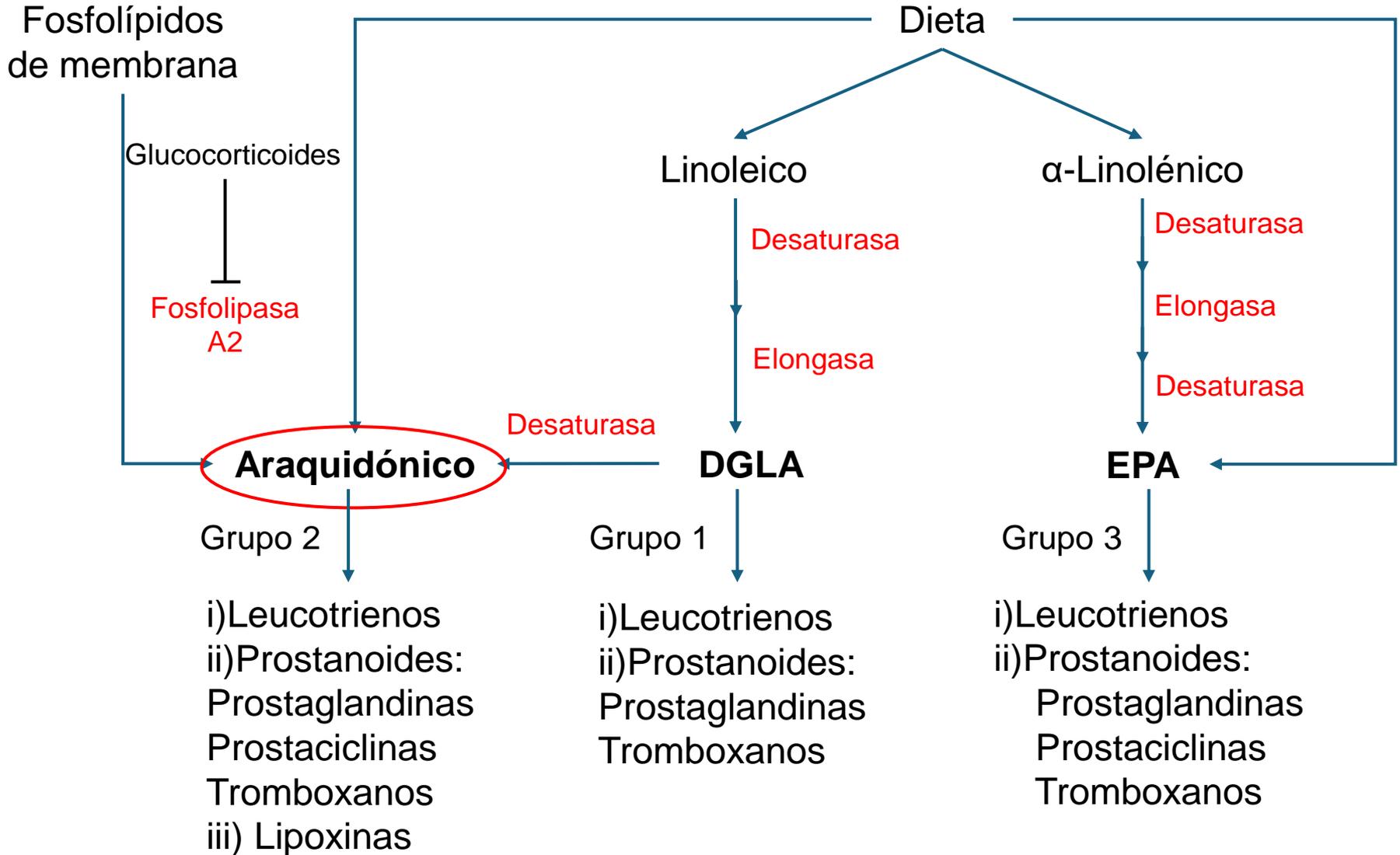
# Síntesis de Icosanoides

# Icosanoides

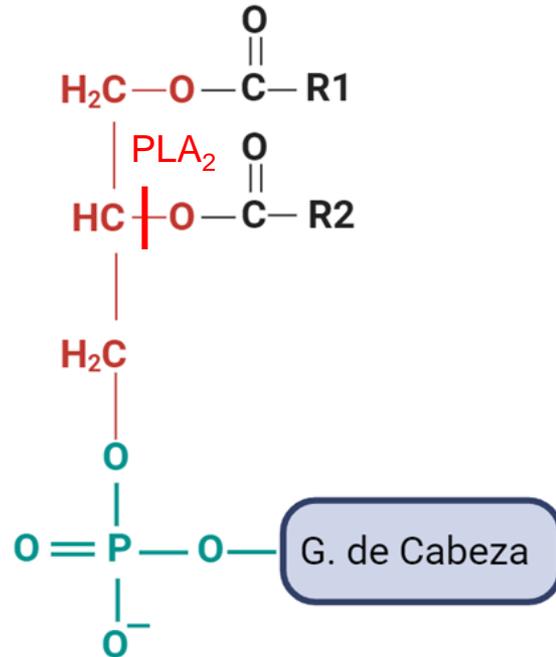
- El nombre deriva del griego eikosi, que significa 20.
- Se llaman así porque derivan de ácidos grasos de 20 carbonos: el Ácido dihomo-gamma-linolénico o **DGLA** (20:3) y el **ácido araquidónico** (20:4) se pueden sintetizar a partir de linoleico (18:2,  $\omega$ 6) ; el eicosapentaenoico o **EPA** (20:5) del  **$\alpha$ -linolénico** (18:3,  $\omega$ 3).
- Tanto el linoleico como el  $\alpha$ -linolénico son esenciales, se deben obtener de la dieta.
- Su función es regular procesos celulares, actuando como hormonas locales.



# Icosanoides, obtención de precursores



# Fosfolipasa A2 o fosfatidilcolina 2-acilhidrolasa



La fosfolipasa A2 rompe el enlace éster en la posición sn-2 de los fosfolípidos. Genera un ácido graso libre y un ácido lisofosfatídico.

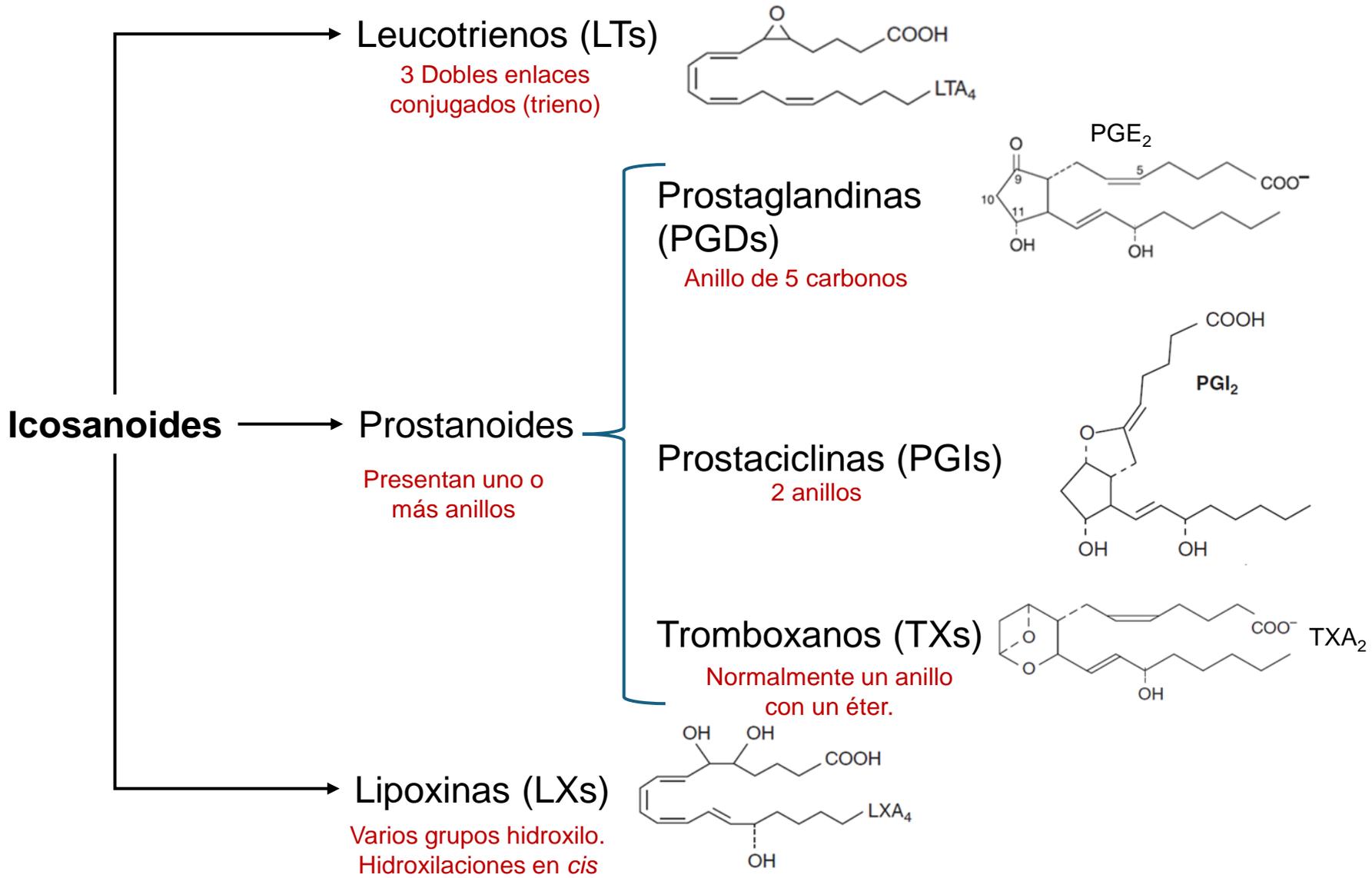
El ácido araquidónico se encuentra, casi exclusivamente, en posición sn-2, por lo que esta fosfolipasa es la principal encargada de su liberación para la síntesis de icosanoides.



↓  
Ácido lisofosfatídico

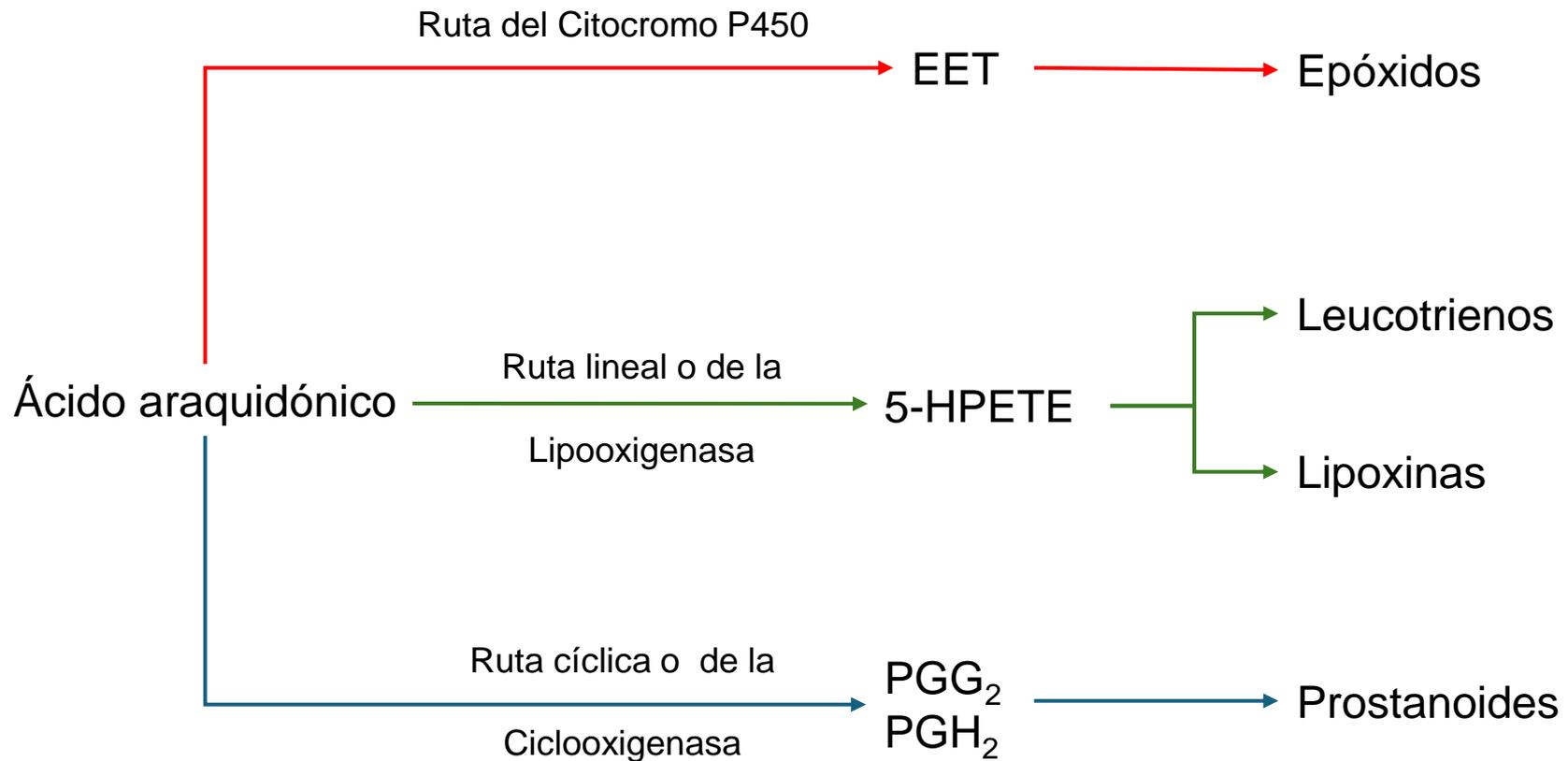
↓  
Icosanoides

# Clasificación de los icosanoides



El ácido araquidónico puede seguir tres rutas: la de la ciclooxigenasa, la de la lipooxigenasa y la del citocromo P450, que dan lugar a diferentes tipos de icosanoides.

Las diferentes familias de icosanoides se generan a partir de rutas específicas. En todas se genera un precursor común el cual se modifica para dar lugar a los diferentes miembros de la familia.



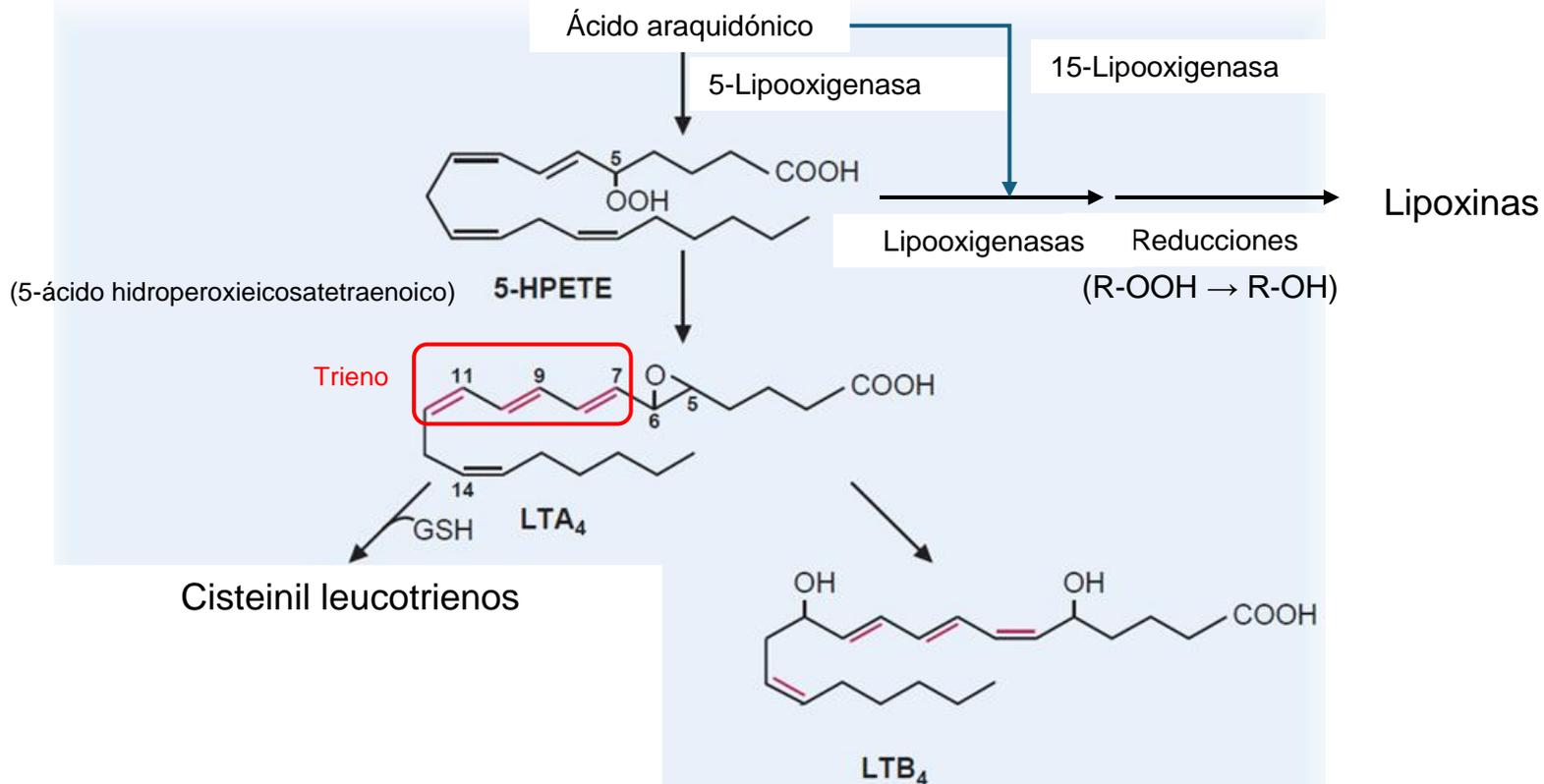
# Metabolismo de Icosanoides: Ruta lineal

- La ruta lineal utiliza lipooxigenasas para sintetizar lipoxinas y leucotrienos.
- Las **lipooxigenasas** son específicas del carbono. Son un tipo de oxigenasas.

Reacción general:

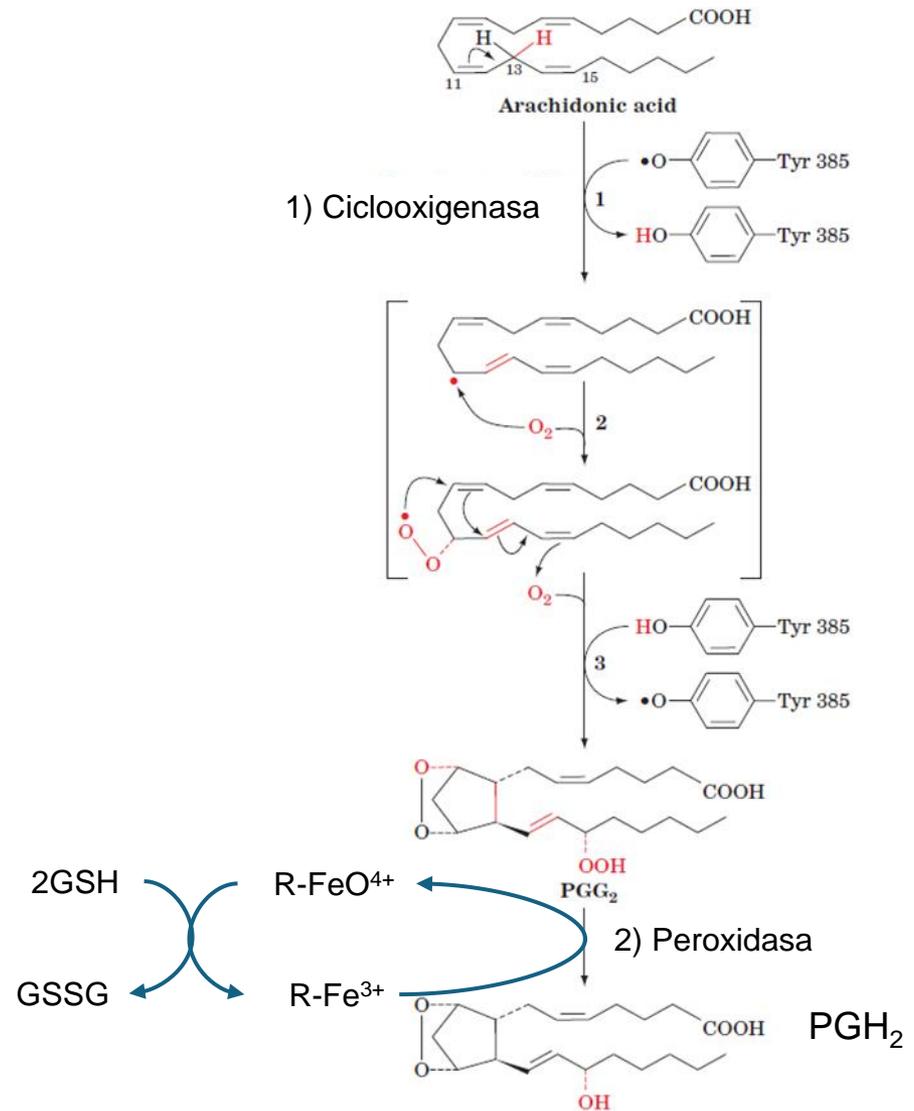


- La síntesis de lipoxinas requiere de reducciones, gastando **NADPH**.



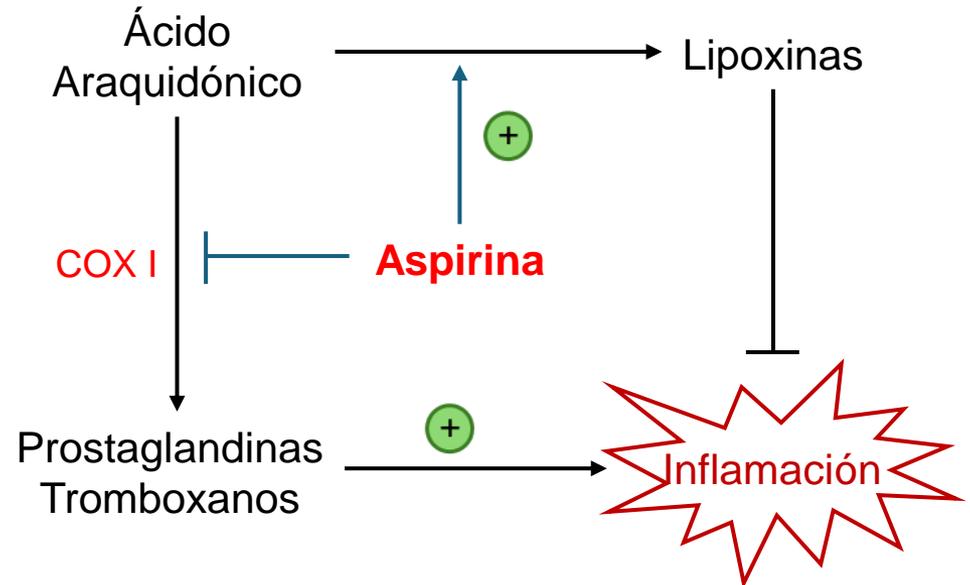
# Metabolismo de Icosanoides: Ruta cíclica

- El enzima clave de esta ruta es la PGH2-sintasa o ciclooxigenasa I (**COX I**). Se localiza en la membrana del ER. Como el resto de enzimas de la ruta, es una oxigenasa.
- Este enzima realiza dos reacciones sequenciales: la ciclooxigenación, que da lugar a la prostaglandina G2 (PGG<sub>2</sub>); y la posterior peroxidación, que da lugar a la H2 (**PGH<sub>2</sub>**).
- La **prostaglandina H2** es el **precursor común** del resto de prostaglandinas, de las prostaciclina y los tromboxanos.
- La actividad peroxidasa requiere de una protoporfirina (precursor de la hemoglobina), unida al enzima y glutati6n (un trip6ptido) como fuente de poder reductor.

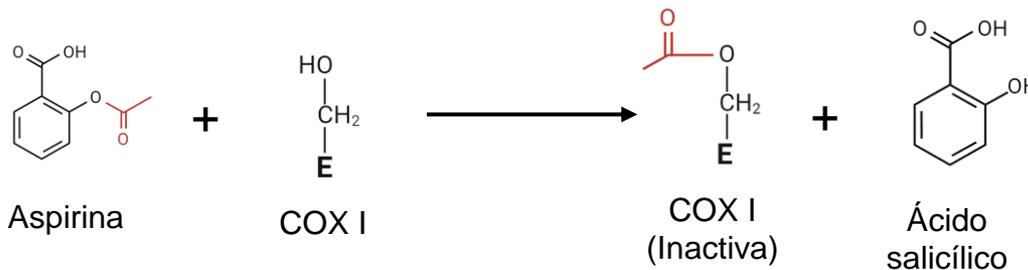


# Metabolismo de icosanoides como diana farmacológica: La aspirina

- La **aspirina**, el paracetamol o los antiinflamatorios no esteroideos **inhiben** la síntesis de **prostaglandinas** (mediadores de la inflamación).
- Indirectamente, la aspirina **favorece** la síntesis de lipoxinas (median la respuesta antiinflamatoria).
- Estas lipoxinas se conocen como **lipoxinas inducidas por aspirina**.



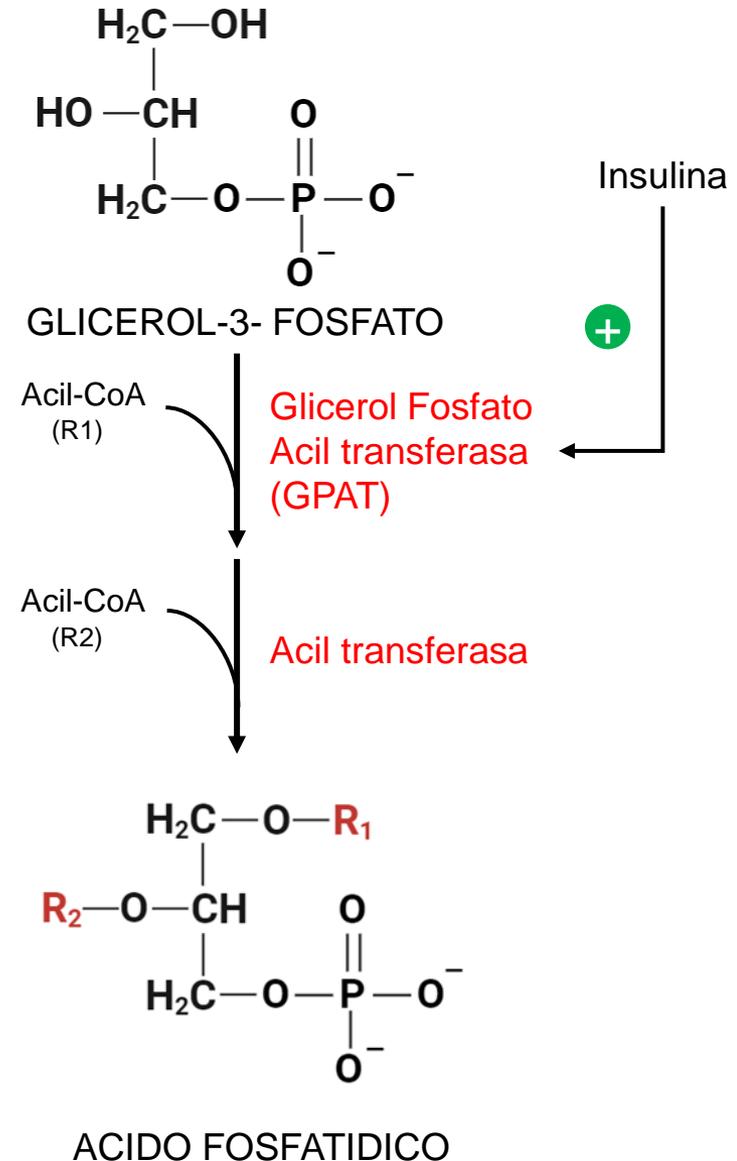
## Mecanismo de acción de la aspirina (Ácido acetilsalicílico)



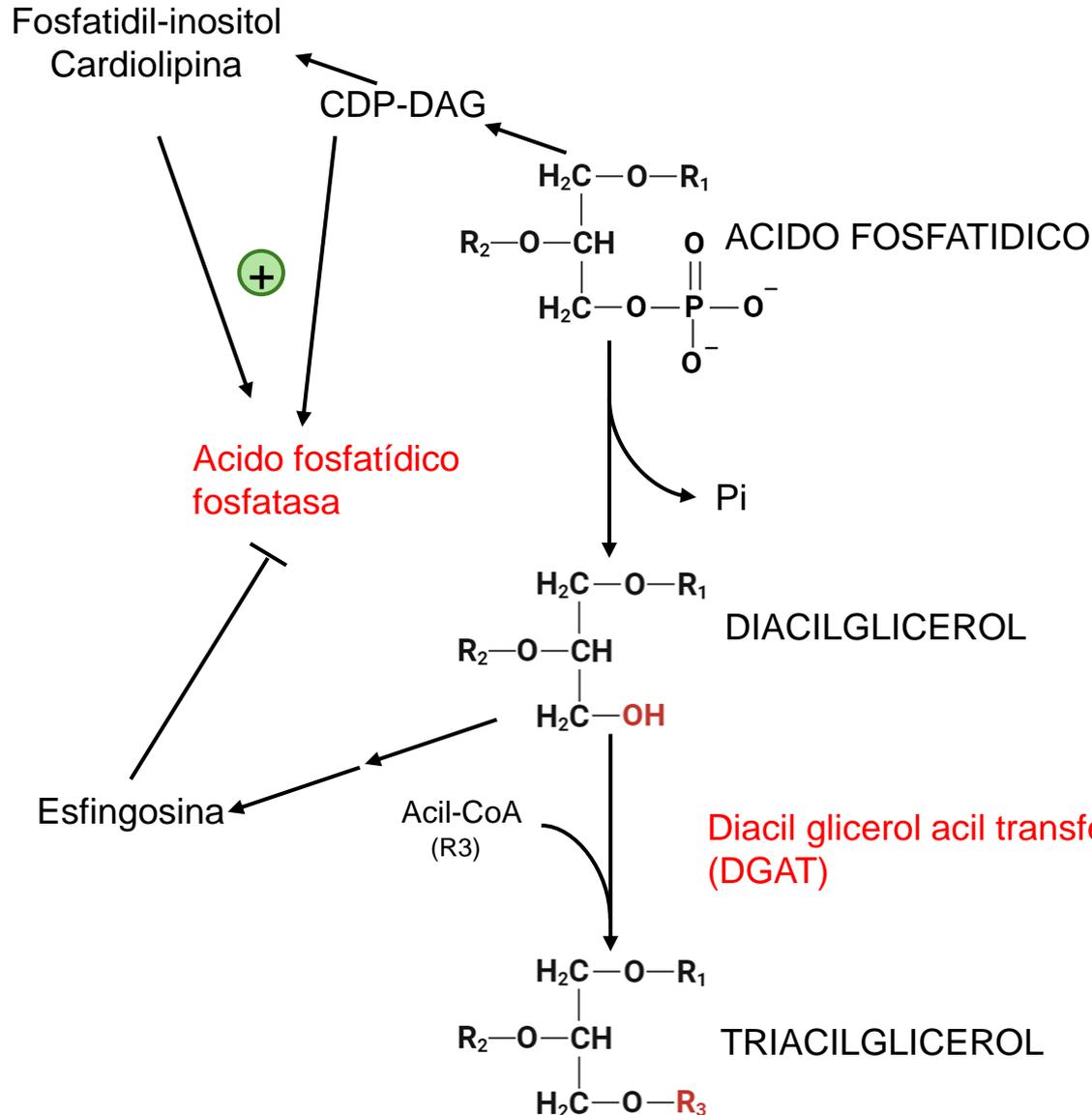
# Síntesis de glicerol fosfato y triacilgliceroles. Gliceroneogénesis

# El ácido fosfatídico es el precursor de TAGs y fosfolípidos

- La síntesis de triacilgliceroles se produce en el retículo endoplasmático liso del **hígado, tejido adiposo y músculo**.
- La primera fase es la síntesis del **ácido fosfatídico**. En ella los ácidos grasos activados con CoA (sintetizados previamente por la Acil-CoA sintasa) se van uniendo de forma secuencial al glicerol fosfato.
- **La energía** necesaria para formar los enlaces éster **proviene del** enlace de alta energía del **acetil-CoA**. Tras dos rondas de síntesis se forma el ácido fosfatídico, que es el precursor tanto de triacilgliceroles como de fosfolípidos.



# Síntesis de TAGs a partir de ácido fosfatídico.



En una segunda fase el ácido fosfatídico se hidroliza por una fosfatasa y el diacilglicerol resultante se une a un nuevo ácido graso activado para dar lugar al triacilglicerol.

**Presenta regulación por producto en la enzima que sintetiza DAG.**

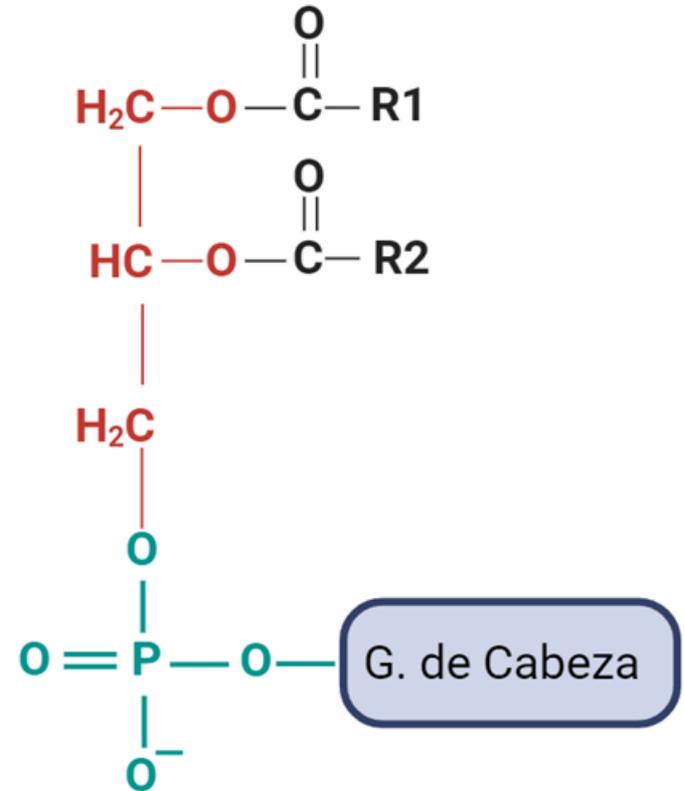
# Síntesis de glicerofosfolípidos. Estructura de los glicerofosfolípidos

Estructura general de un glicerofosfolípido:

-Glicerol (en rojo) 3-fosfato (en verde).

-2 Ácidos grasos en posiciones 1 y 2.

-1 grupo de cabeza estableciendo enlace fosfodiéster con el fosfato.



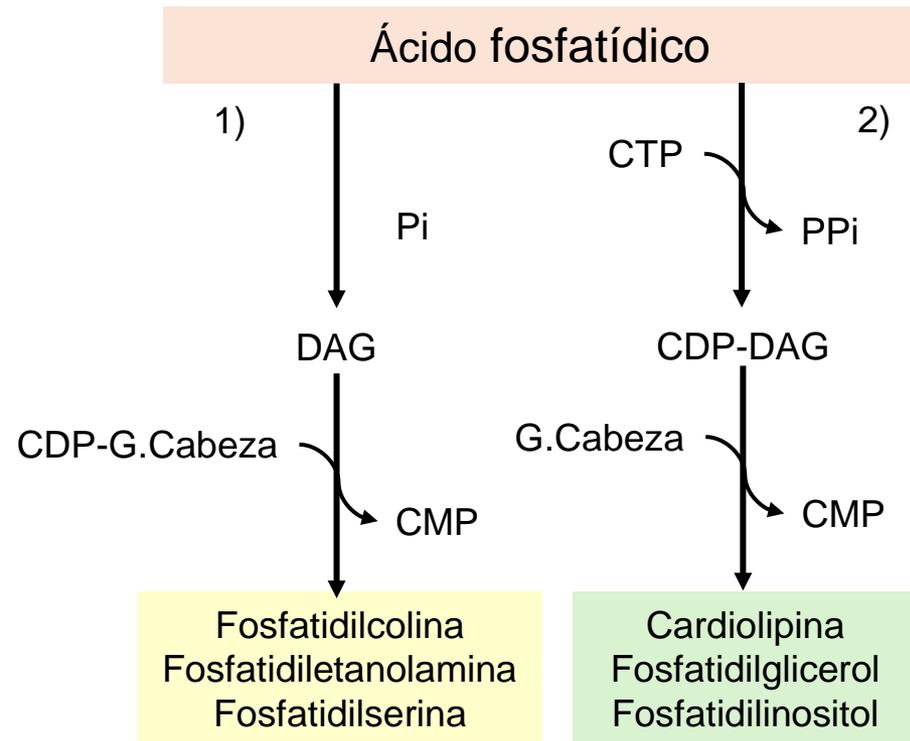
# En la síntesis de glicerofosfolípidos puede activarse el DAG o el grupo de cabeza

- 2 rutas de síntesis de glicerofosfolípidos:

1) Se genera **DAG** al separar el grupo fosfato del fosfatídico. Se une el **grupo de cabeza** que ha sido activado con CTP, liberando CMP.

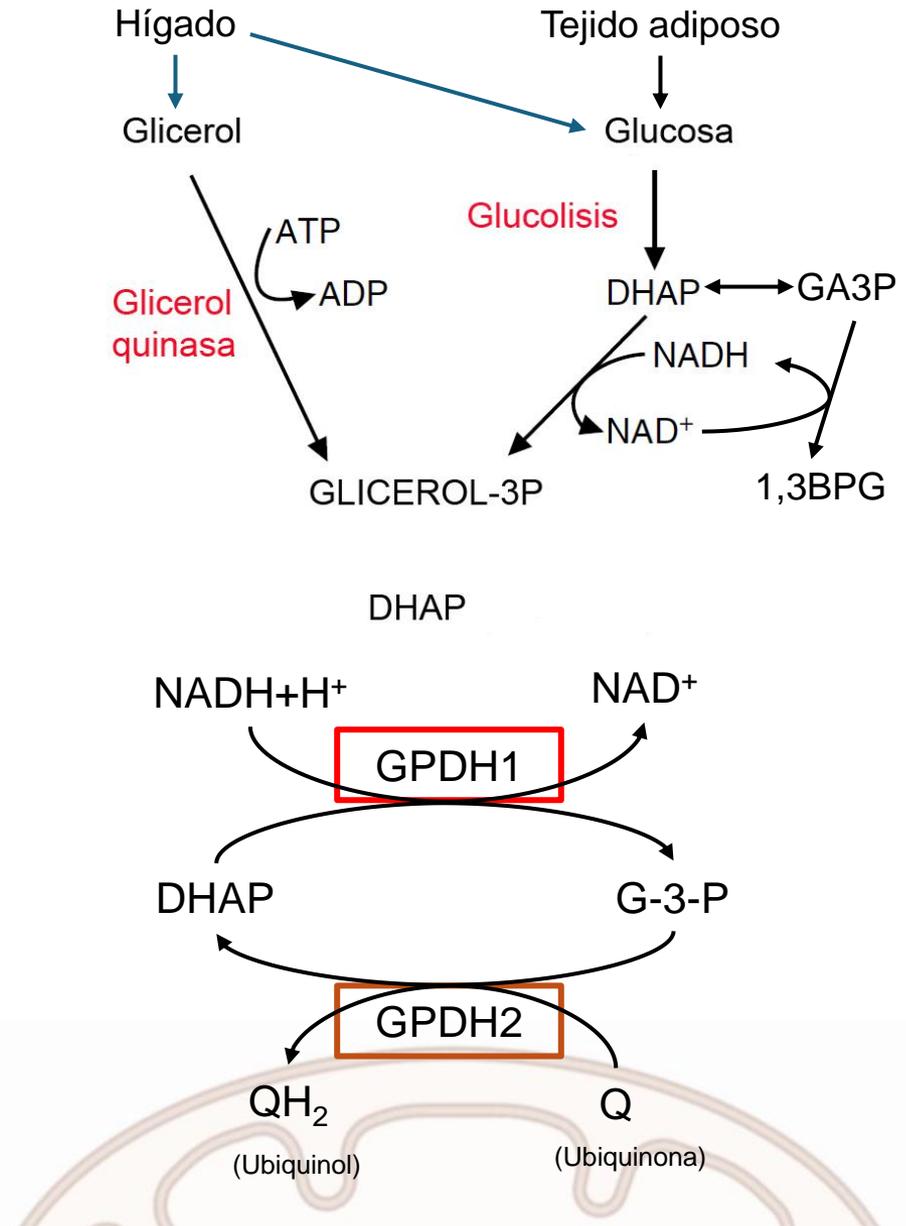
2) Es el el diacilglicerol el que se activa al unirse al CDP.

En ambos casos la energía se genera a partir de la ruptura del enlace con el CDP.



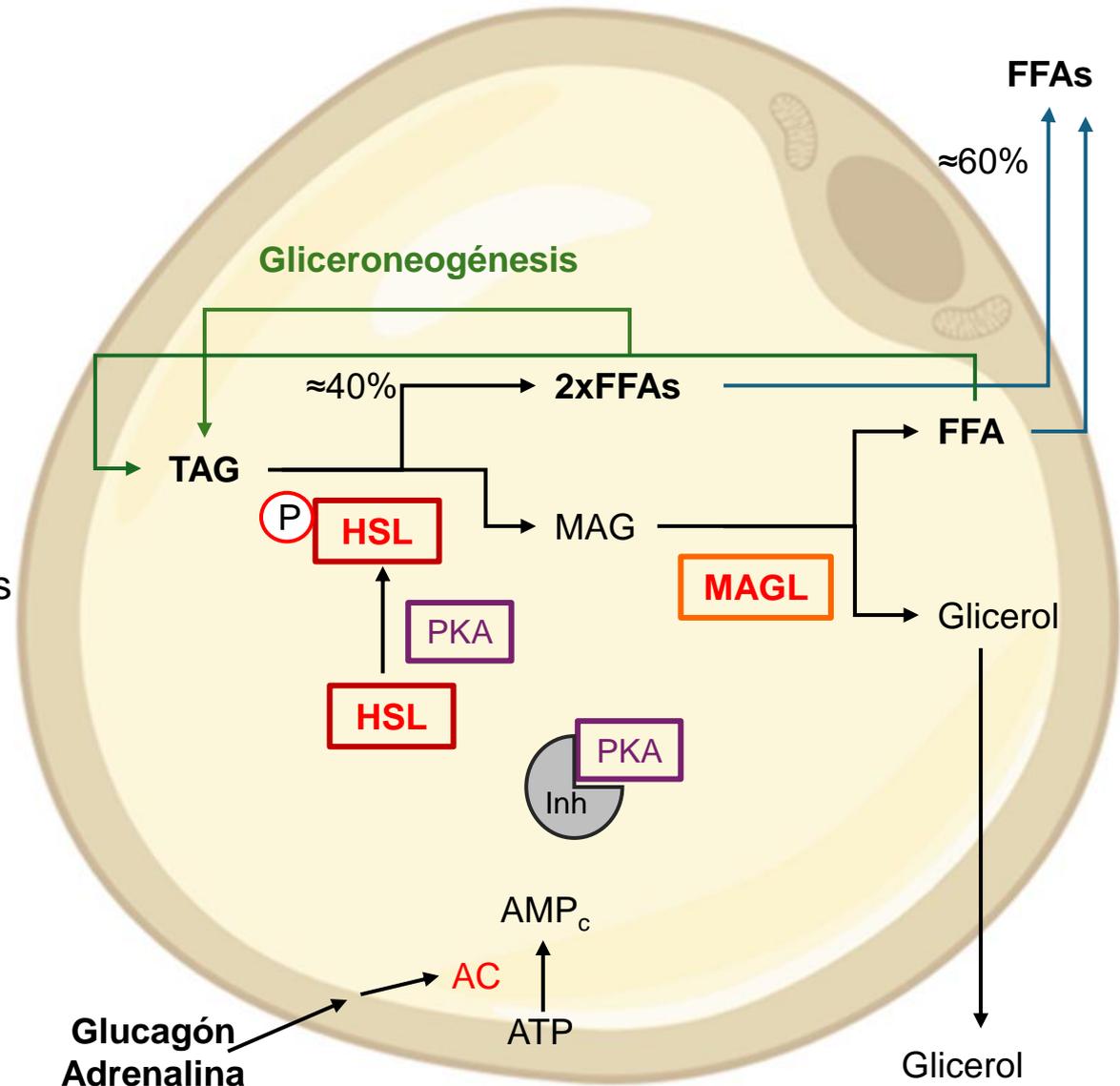
# Origen del glicerol fosfato para la síntesis de TAGs: Hígado

- El glicerol fosfato se sintetiza a partir de la **DHAP** producida en la glucólisis que se convierte en Glicerol-3 fosfato por la **Glicerol-3 fosfato DH citoplasmática (GPDH1)**.
- La mitocondrial es el enzima de transferencia de equivalentes de reducción a la mitocondria (**GPDH2**) (lanzadera del glicerol fosfato).
- En el hígado el **glicerol** puede se puede fosforilar directamente por la **glicerol quinasa (GK)**, una enzima que no existe en el tejido adiposo.



# Origen del glicerol fosfato para la síntesis de TAGs: Gliceroneogénesis

- La lipólisis en el tejido adiposo blanco es inducida por **glucagón** y **adrenalina**.
- La inducción es mediante la activación de la lipasa sensible a hormonas (**HSL**).
- Además, existe una pequeña tasa de lipólisis basal en ausencia de insulina.
- Para regular los niveles de ácidos grasos libres (FFAs) en circulación, parte de los FFAs se reesterifican a TAGs.
- Para la reesterificación se necesita sintetizar glicerol-3-fosfato, ya que los adipocitos carecen de glicerol quinasa.



# Origen del glicerol fosfato para la síntesis de TAGs: Gliceroneogénesis

- En condiciones de baja glucosa, no se puede emplear la glucólisis para generar glicerol fosfato.
- Se genera a partir del **OAA** del ciclo de Krebs, de forma similar a la gluconeogénesis.
- El punto de regulación es la **PEPCK**.
- El OAA se repone a partir de aminoácidos y lactato.

