

VÍAS METABÓLICAS DE SÍNTESIS

LÍPIDOS

INTRODUCCIÓN

Los lípidos desarrollan importantes funciones celulares y orgánicas, tal como se ha descrito al analizar su estructura. La necesidad de sintetizarlas, o de recambiar las existentes, hace que el anabolismo de lípidos sea esencial para todos los seres vivos.

La biosíntesis lipídica comprende una serie de rutas metabólicas destinadas a formar estos compuestos, y a almacenar en forma de grasas los excedentes energéticos incorporados con la dieta, bien sean glúcidos, lípidos o proteínas. Estas secuencias de reacciones se caracterizan, al igual que el resto de las rutas biosintéticas, por ser reacciones reductoras con consumo energético.

Dentro de los procesos biosintéticos, se analizará en primer lugar la formación de los ácidos grasos, ya que son los componentes básicos de los lípidos complejos.

BIOSÍNTESIS DE ÁCIDOS GRASOS

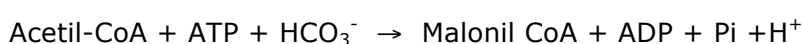
La biosíntesis y la degradación de los ácidos grasos se desarrollan a través de rutas totalmente diferentes, siendo un ejemplo más de los sistemas que tienen los seres vivos para realizar funciones contrapuestas, de manera especializada y perfectamente regulada.

La síntesis de ácidos grasos se realiza mediante condensación de unidades de dos átomos de carbono, la porción acetilo de la molécula de acetil-CoA; teóricamente de manera similar, aunque contraria, a la analizada para su degradación. En el proceso biosintético se requiere que esas dos unidades de carbono se encuentren activadas, ya que la unión de dos moléculas de dos átomos de carbono es termodinámicamente difícil.

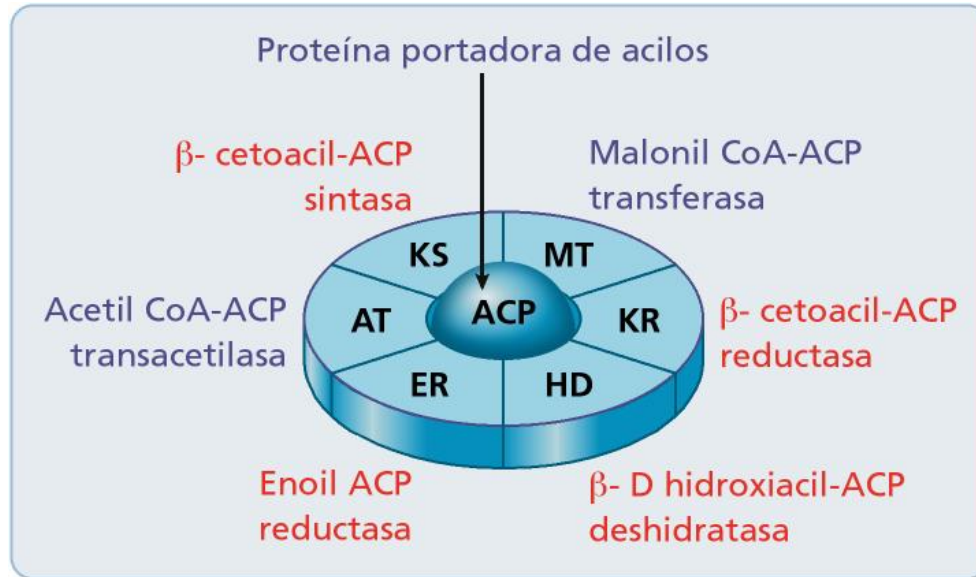
Activación del acetil-CoA

La activación del acetil-CoA se lleva a cabo mediante un proceso de carboxilación, semejante al estudiado en el inicio de la gluconeogénesis. La incorporación de un grupo carboxilo a la molécula de acetil-CoA proporciona un compuesto de tres átomos de carbono, el malonil-CoA, que se va a convertir en el dador de unidades de dos átomos de carbono.

Esta reacción irreversible está catalizada por la enzima acetil-CoA-carboxilasa, que contiene biotina (vitamina B) como grupo prostético. La reacción que tiene lugar es:



Actividad del complejo ácido graso sintasa



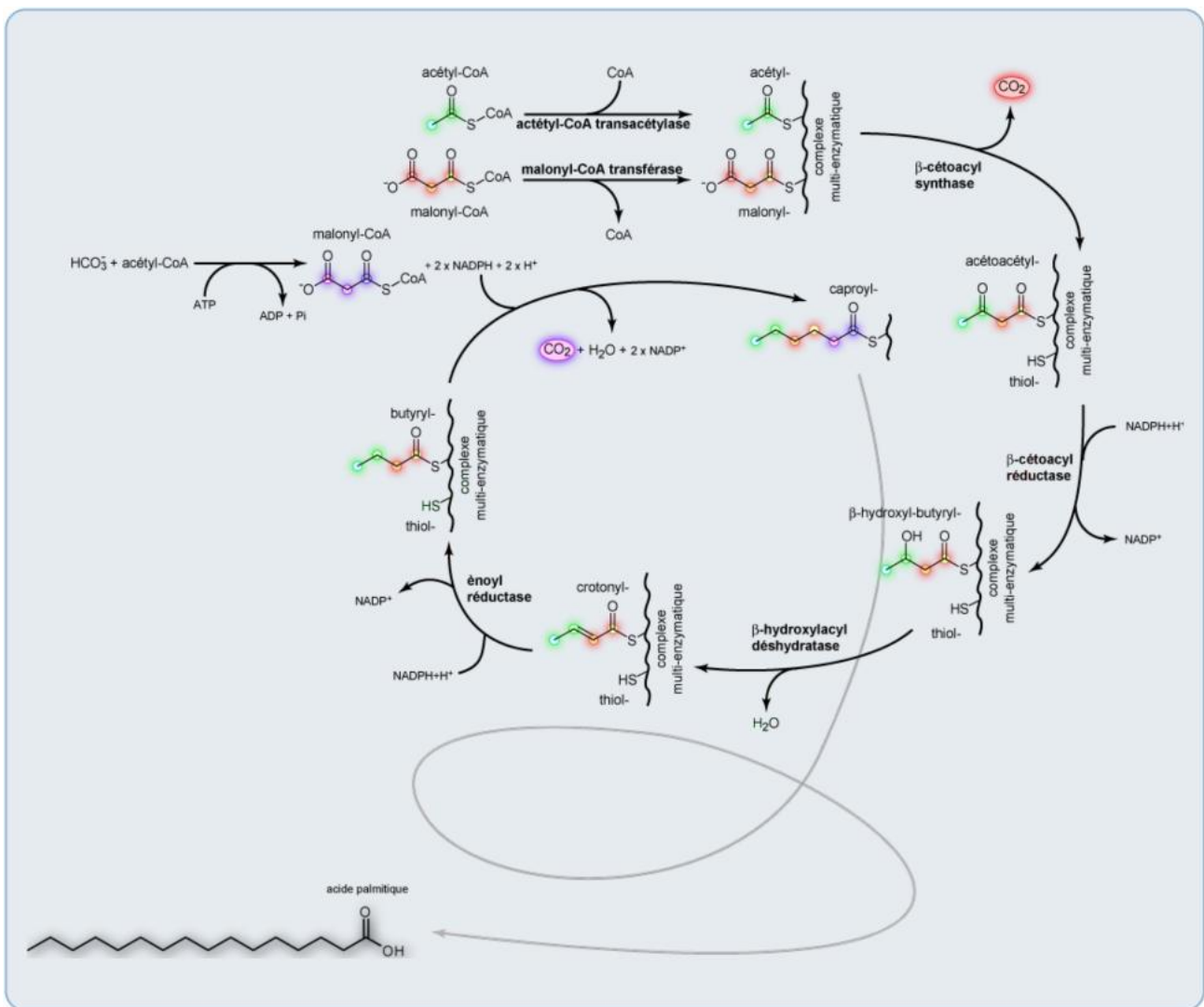
La síntesis de los ácidos grasos saturados de cadena larga se desarrolla en el citoplasma de los hepatocitos, dónde se encuentra un gran complejo enzimático que se denomina **ácido graso sintasa**. Una de las proteínas más interesantes de este complejo es la proteína transportadora de grupos acilo (ACP, *acyl carrier protein*) que, siendo una proteína pequeña de 77 aminoácidos, realiza una compleja función de transporte sin desarrollar ninguna catálisis sobre la molécula transportada. Su grupo prostético, formado por una molécula de fosfopanteteína, es muy similar estructuralmente al Coenzima A. A través de este grupo prostético, que actúa como un brazo articulado móvil, se van a desplazar los intermediarios de la síntesis de centro activo en centro activo para formar el ácido graso, a través de varias reacciones.

Dependiendo de la fase de desarrollo de la síntesis de ácidos grasos, se utilizarán una u otra de las actividades catalíticas de la ácido graso sintetasa. Estas actividades, en las células eucariotas, son las siguientes:

- 1) **Acetiltransferasa:** Transfiere grupos acetilo a la enzima condensante.
- 2) **Maloniltransferasa:** Transfiere grupos malonil a la proteína transportadora de grupos acilo.
- 3) **Enzima condensante acil-malonil-ACP:** Realiza una reacción de condensación entre el grupo malonil unido a ACP y el grupo acetil, utilizando para formar el enlace la energía procedente de la descarboxilación del malonil. Al liberarse del átomo de carbono, añadido previamente en la activación, el producto final de la reacción es un compuesto de 4 átomos de carbono, que permanece unido a ACP (Acetacetil-ACP).
- 4) **β-cetoacil-reductasa:** Cataliza una reacción de reducción del acetacil a hidroxibutiril mediante la oxidación del coenzima NADPH + H⁺; el hidroxibutiril se mantiene unido a ACP (Hidroxibutiril-ACP).

- 5) **Deshidratasa:** Cataliza una reacción de deshidratación formándose un doble enlace en el hidroxibutiril que se transforma en crotonil-ACP.
- 6) **Enoil-reductasa:** Cataliza una reacción de reducción del crotonil a butiril-ACP, que es ya un ácido graso saturado de 4 átomos de carbono (butirato), unido a ACP. El coenzima que participa es el NADPH + H⁺.
- 7) **Tioesterasa:** Cataliza la rotura del ácido graso formado, separándolo del grupo sulfhidri- lo de la molécula de ACP (tiolisis) y liberando al medio el producto final del complejo que es el palmitato, un ácido graso saturado de 16 átomos de carbono.

De las enzimas descritas, la primera interviene sólo en el inicio de la síntesis, y la última en la terminación del proceso; todas las demás intervienen en el crecimiento de dos en dos átomos de carbono hasta alcanzar el palmitato.



Lipogenesis of the palmitic acid by the acyl carrier protein (© Foobar).

La actividad de las enzimas descritas se realiza a través de las siguientes etapas:

1ª Etapa. Inicio de la síntesis, primer ciclo de elongación de los ácidos grasos:

- a)** Comienza con la unión del grupo acetyl del acetyl-CoA al centro activo de la acetiltransferasa. De igual manera, se une el grupo malonil del malonil-CoA al centro activo de la maloniltransferasa. La actividad de estas dos transferasas consiste en la colocación exacta de los sustratos que van a ser procesadas por las siguientes enzimas del complejo, separándolos de sus correspondientes coenzimas A. La primera enzima, la acetiltransferasa, sólo participa en esta fase inicial de síntesis, mientras que la segunda va a intervenir en todas las etapas de crecimiento de la molécula de ácido graso en formación.
- b)** La acetiltransferasa transfiere el grupo acetyl al centro activo de la enzima condensante, mientras que la maloniltransferasa transfiere el grupo malonil al grupo prostético (fosfopanteteína) de la ACP.
- c)** La enzima condensante cataliza la unión entre malonil y acetyl, liberándose CO₂ y formándose un compuesto de cuatro átomos de carbono que permanece unido al brazo de la ACP, dejando libre el centro activo de la enzima condensante:

$$\text{Malonil-ACP} + \text{Acetyl-Enzima condensante} \rightarrow \text{Acetacetyl-ACP} + \text{CO}_2 + \text{Enz Cond.}$$
- d)** El brazo de la ACP mueve el acetacetyl al centro activo de la reductasa, que cataliza la siguiente reacción de óxido-reducción:

$$\text{Acetacetyl-ACP} + \text{NADPH} + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{D-3-Hidroxibutiril-ACP} + \text{NADP}^+$$
- e)** El brazo de la ACP mueve el Hidroxibutiril al centro activo de la deshidratasa:

$$\text{D-3-hidroxibutiril-ACP} \rightleftharpoons \text{Crotonil-ACP} + \text{H}_2\text{O}$$
- f)** El brazo de ACP mueve el crotonil al centro activo de la enoil-reductasa, que cataliza la segunda reacción de óxido-reducción:

$$\text{Crotonil-ACP} + \text{NADPH} + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{Butiril-ACP} + \text{NADP}^+$$
- g)** El brazo de ACP mueve el butiril a la enzima condensante, fijándole al centro activo y quedando libre.

En este punto se tiene un ácido graso de cuatro átomos de carbono que se encuentra unido al centro activo de la enzima condensante, terminando así la etapa de inicio y el primer ciclo de elongación de la síntesis de ácidos grasos.

2ª Etapa. Crecimiento o elongación de la cadena:

El crecimiento de la cadena requiere la entrada de un malonil-CoA a la malonil transferasa, que separará el coenzima A, y situará el malonil sobre el brazo de la ACP. La enzima condensante con el butiril (ácido graso de 4 átomos de carbono, procedente del ciclo anterior) situado en su centro activo, catalizará la unión con el malonil, al tiempo que la descarboxilación de éste, incorporando dos nuevos átomos de carbono. Se obtiene un intermediario de 6 átomos de carbono que pasará a través de la secuencia anterior, d, e, f y g, para obtener un ácido graso saturado de 6 átomos de carbono, repitiéndose la misma secuencia en sucesivos ciclos (7) hasta la obtención del palmitato.

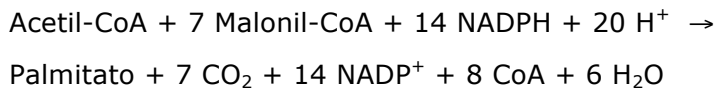
3ª Etapa. Terminación de la síntesis y separación del palmitato:

Al alcanzar los 16 átomos de carbono, la enzima condensante no puede utilizar este compuesto como sustrato para más reacciones de condensación, pasando el acil-ACP al centro activo de la tioesterasa, esta enzima del complejo rompe el enlace entre el brazo de la ACP y el acilo, liberando el ácido graso libre al medio citoplasmático.

El brazo flexible de la fosfopanteteína resulta fundamental para el funcionamiento de todo el complejo, permitiendo que el sustrato pueda alcanzar los centros activos de las distintas enzimas de una forma directa que garantiza la eficacia y rapidez del proceso.

Balance global de la síntesis de ácidos grasos

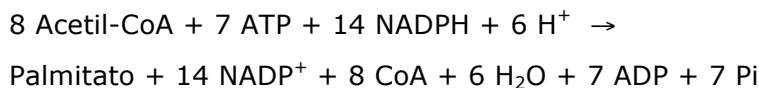
Para la síntesis del palmitato (C₁₆) se requieren 7 ciclos de elongación y la reacción neta sería:



Teniendo en cuenta la reacción previa de activación por la que tiene que pasar cada molécula de malonil-CoA,



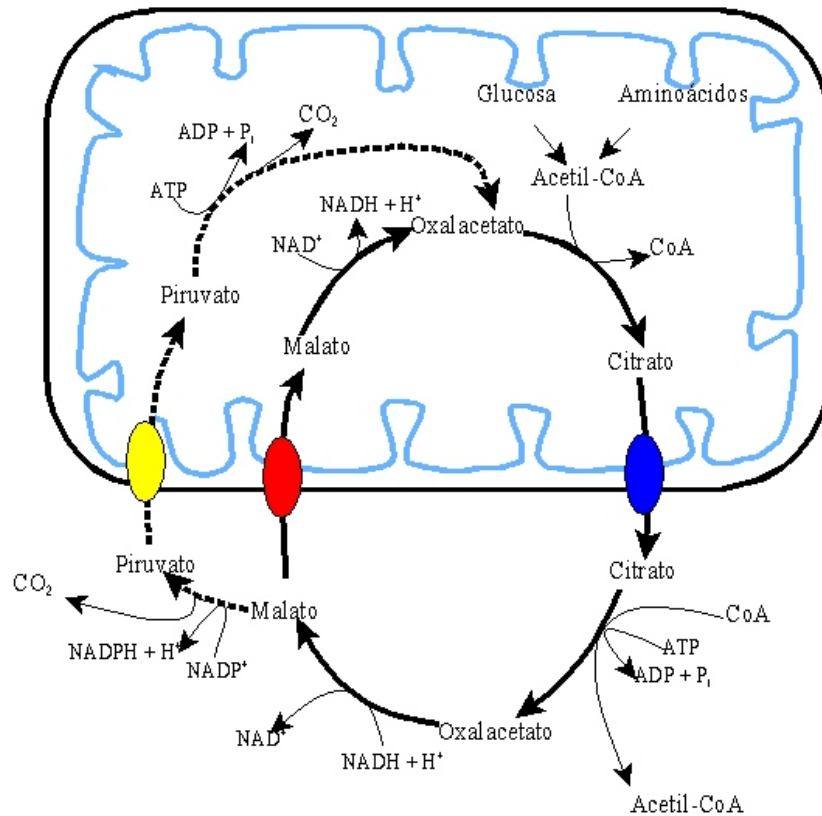
El balance global será:



Como puede observarse la síntesis de ácidos grasos es un proceso costoso, con un fuerte gasto energético. El consumo de energía no sólo se mide como moléculas de ATP, sino también como consumo de poder reductor en forma de NADPH en las dos reacciones de reducción que realiza el complejo enzimático sobre el sustrato. Aunque el ATP no sea utilizado directamente por la ácido graso sintetasa, la síntesis no se llevaría a cabo sin la activación previa de las moléculas de acetilo con consumo de ATP.

Origen del acetil-CoA para la síntesis de ácidos grasos

- 1) El acetil-CoA utilizado en la síntesis de ácidos grasos puede provenir de un excedente de glúcidos ingeridos y degradados a través de la vía glucolítica hasta piruvato. En el interior de la mitocondria, el piruvato da lugar a acetil-CoA. Otra fuente de acetil-CoA son los excedentes de aminoácidos, cuyos esqueletos carbonados dan lugar a acetil-CoA o a piruvato, y pueden ser utilizados en la formación de ácidos grasos.



La mayor parte del acetil-CoA, independientemente de su origen, se obtiene en la mitocondria, y para participar en la ruta sintética debe transferirse al citoplasma; sin embargo, la membrana mitocondrial es impermeable y se ha de utilizar un sistema de transporte, que es la molécula de citrato, a través de la denominada **lanzadera del citrato**.

Regulación de la síntesis de los ácidos grasos

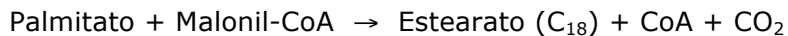
El metabolismo de los ácidos grasos está bajo un fuerte control de tal modo que síntesis y degradación respondan a las necesidades del organismo. La síntesis se efectúa a gran escala cuando hay un exceso de glúcidos o proteínas; o bien, cuando las necesidades energéticas celulares están cubiertas y hay un déficit en la ingesta de ácidos grasos.

La síntesis y la degradación están reguladas de forma recíproca y antagónica, de manera que las dos rutas no puedan ser activas al mismo tiempo. Los factores que activan la síntesis deprimen la degradación y viceversa.

ELONGACIÓN E INSATURACIÓN DE LOS ÁCIDOS GRASOS

El palmitato formado por la acido graso sintetasa es un ácido graso saturado de 16 átomos de carbono, para alargar este ácido graso o para introducir dobles enlaces se requieren otros sistemas enzimáticos.

Los ácidos grasos de cadena más larga se obtienen por medio de reacciones de elongación, catalizadas por enzimas situadas en la cara citoplasmática del retículo endoplásmico liso. Cuando las membranas del retículo se fragmentan, forman unas vesículas cerradas denominadas microsomas, donde se produce elongación; y, por último también en las mitocondrias. El proceso que tiene lugar es idéntico al realizado por el complejo ácido graso sintetasa; el donador de los dos átomos de carbono, es la molécula de malonil-CoA y la descarboxilación da la energía para la condensación, pasando a continuación por las correspondientes reacciones de reducción, deshidratación y reducción para dar lugar a un ácido graso más largo.



La insaturación o formación de dobles enlaces (cis) se realiza a través de un complejo enzimático oxidasa (acil graso-CoA desaturasa), que utiliza O₂ y NADH (o NADPH). De forma esquemática la reacción que tiene lugar es:



Los dos sustratos son oxidados, estearil y NADH, y el aceptor de electrones reducido, es el oxígeno. Uno de los elementos del complejo enzimático es un citocromo denominado P-450 (denominado así por la absorción de luz que presenta a 450 nm) que es capaz de utilizar directamente el oxígeno como sustrato de la óxido-reducción.

Los mamíferos carecen de enzimas para introducir dobles enlaces más allá del carbono 9, y por lo tanto, ácidos grasos insaturados como el linoleato (C_{18:2} Δ^{9,12}) o linolenato (C_{18:3} Δ^{9,12,15}) son catalogados como ácidos grasos esenciales, y deben ser incorporados en la dieta en alimentos de origen vegetal, ya que son precursores necesarios para la formación de otros productos.

SÍNTESIS DE LÍPIDOS COMPLEJOS

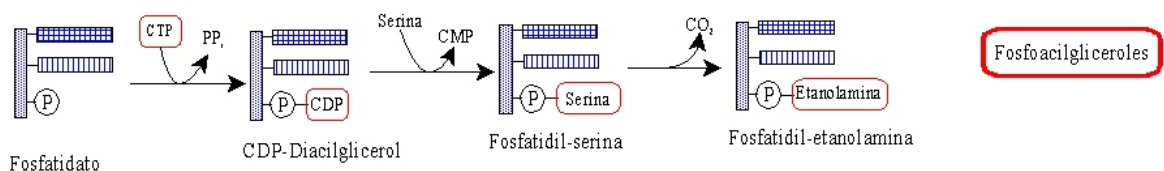
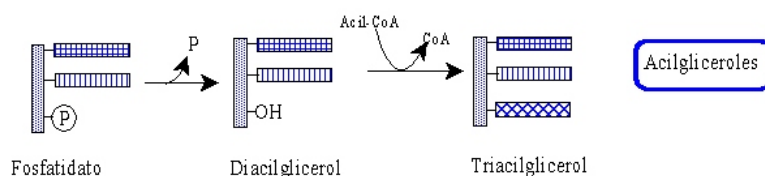
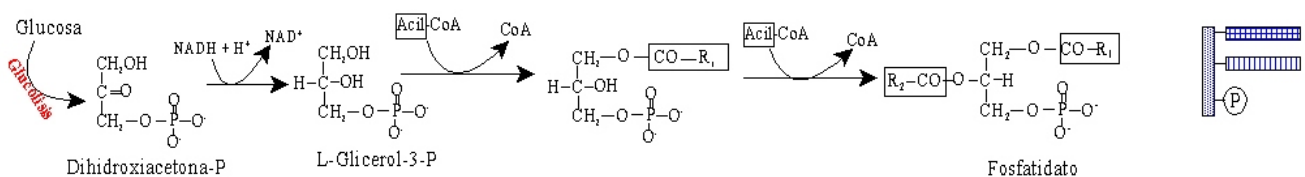
Una vez analizado el proceso de formación de los ácidos grasos, se describe en este apartado la formación de los lípidos que llevan en su estructura los ácidos grasos como componentes. Los ácidos grasos pueden entrar a formar parte de triacilgliceroles, para el almacenamiento de energía metabólica, o bien pueden incorporarse a los fosfolípidos que construyen las membranas celulares. Dependiendo de las necesidades de la célula, se adoptará uno u otro camino. Cuando la célula está aumentando de tamaño, se requiere la formación de nuevas membranas y por lo tanto se incrementará la síntesis de fosfolípidos; ahora bien, si no hay crecimiento y a través de la ingesta se incorporan excedentes alimenticios, la energía sobrante se almacenará en depósitos grasos y la síntesis de triacilgliceroles estará aumentada.

Síntesis de triacilgliceroles y fosfoacilgliceroles

Estos dos tipos de lípidos utilizan como metabolito intermediario común la molécula de fosfatidato, para después divergir por rutas distintas par dar lugar a las variedades moleculares de cada tipo.

La síntesis del fosfatidato empieza con la molécula de glicerol-3-fosfato, el cual se obtiene por reducción de uno de los intermediarios de la ruta glucolítica, la dihidroxiacetona-fosfato. El glicerol-3-fosfato incorpora moléculas activadas de ácido graso en forma de acil-CoA, normalmente el ácido graso que se une al carbono 1 es un ácido graso saturado, mientras que el que se sitúa unido al carbono 2 es insaturado. La molécula resultante es el ácido fosfatídico o fosfatidato.

A partir de aquí, para la síntesis de triacilgliceroles se hidroliza el grupo fosfato por acción de una fosfatasa, obteniéndose un diacilglicerol y se incorpora un tercer ácido graso en forma de acil-CoA a través de un complejo triacilglicerol sintetasa asociado a las membranas del retículo endoplásmico liso.

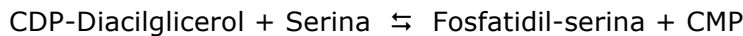


La biosíntesis y degradación de triacilgliceroles están reguladas recíprocamente dependiendo de los recursos disponibles y de las necesidades del organismo. La cantidad de grasa corporal en el hombre no suele variar mucho a lo largo del tiempo; ahora bien, si se ingieren cantidades en exceso de glúcidos, lípidos o proteínas, estos excedentes energéticos se almacenan en forma de triacilgliceroles, para ser usados posteriormente en periodos de carencia energética. Para la síntesis de fosfoacilglicéridos se une un nucleótido activado CTP, formando un intermediario CDP-diacilglicerol,

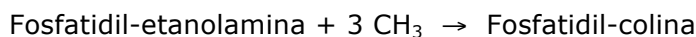


La hidrólisis del pirofosfato favorece el equilibrio de la reacción hacia la derecha.

La porción fosfatidilo de la molécula reacciona con alcoholes de naturaleza polar obteniéndose los fosfoacilglicéridos como la fosfatidil-serina o el fosfatidil-inositol:

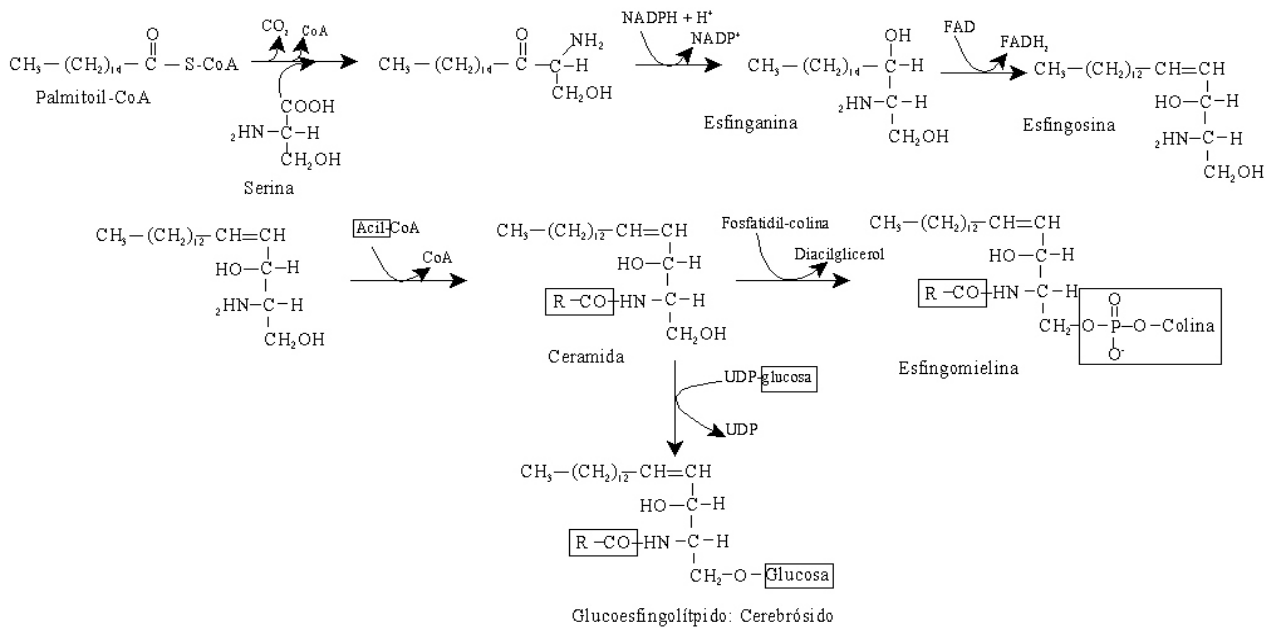


A partir de la fosfatidil-serina se obtienen mediante diversas reacciones la fosfatidil-etanolamina o la fosfatidil-colina:



La síntesis de estos dos últimos puede realizarse activando bien la colina, o la etanolamina, mediante unión a CTP, para dar compuestos intermedios activados que posteriormente se unen al fosfatidato.

Síntesis de esfingolípidos



La síntesis de esfingosina, un componente común de los esfingolípidos, se realiza mediante la condensación de palmitoil-CoA (un ácido graso saturado) y serina (un aminoácido), formando una amina de 18 átomos de carbono denominada esfinganina. A través de una descarboxilación y dos reducciones posteriores se obtiene la esfingosina. La incorporación de un acil-CoA da lugar a la base estructural de los distintos esfingolípidos, que es la molécula de ceramida. Las esfingomielinas se obtienen por adición de un grupo fosforilo esterificado con colina, procedente de la fosfatidil-colina. Si en vez del grupo fosfato y la colina, se produce la incorporación secuencial de monosacáridos, se forman los distintos glucoesfingolípidos. La incorporación de los monosacáridos se realiza a través de intermediarios activados mediante unión a CTP o a UTP, y por la catalización de las glicosiltransferasas que forman enlaces glicosídicos, dando lugar a los gangliósidos y los cerebrósidos.

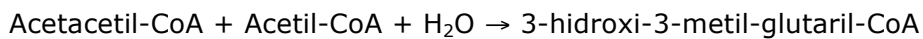
SÍNTESIS DE COLESTEROL Y MOLÉCULAS ESTEROIDEAS

El colesterol es un componente crítico de las membranas de todas las células eucariotas, y es esencial para el crecimiento y la viabilidad de las células de los organismos superiores. El colesterol es un mediador importante en el grado de fluidez de las membranas; además, es el precursor de las hormonas esteroideas y de los ácidos biliares. No es un componente esencial

en la dieta de los mamíferos ya que puede ser sintetizado en los hepatocitos, partiendo de precursores sencillos.

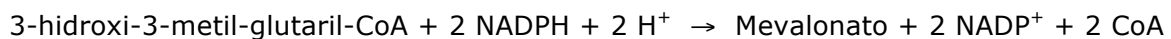
Síntesis de colesterol

Todos los átomos de carbono del colesterol provienen de moléculas de acetil-CoA, sin embargo, el proceso de síntesis de colesterol no guarda ninguna semejanza con la síntesis de ácidos grasos, aún compartiendo ambos el mismo precursor o unidad básica. La síntesis comienza con la condensación de acetil-CoA y acetacetil-CoA, en una reacción ya estudiada en la formación de los cuerpos cetónicos.

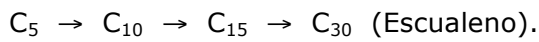


Este intermediario puede encontrarse tanto en el citoplasma como en la mitocondria de las células hepáticas; el mitocondrial es utilizado en la cetogénesis o formación de cuerpos cetónicos, mientras que el citoplasmático se utiliza en la síntesis de colesterol.

El siguiente paso consiste en la reducción de este compuesto para dar lugar a un intermediario clave en la síntesis del colesterol:



La enzima que cataliza esta reacción, la hidroximetilglutaril-CoA reductasa, situada en las membranas del retículo endoplásmico liso, está sometida a un fuerte control, ya que es inhibida alostéricamente por derivados del colesterol, y está regulada por modificación covalente a través de diferentes hormonas. El mevalonato se convierte tras varias reacciones de fosforilación con gasto de ATP en 3-isopentenilpirofosfato, un compuesto de 5 átomos de carbono o isopreno activado, que constituye la unidad de síntesis del escualeno, formado por seis unidades.



La etapa final es la ciclación del escualeno, que tiene lugar a través de un intermediario cuya formación requiere la participación de oxígeno molecular y una ciclasa.

Regulación de la síntesis de colesterol

El colesterol apareció sólo cuando los organismos se hicieron aerobios y está presente en todas las células eucariotas, pero ausente en la mayor parte de las procariotas. Todos los tejidos animales en crecimiento necesitan colesterol para la síntesis de membranas y algunos como sustrato para la síntesis de otros compuestos.

El colesterol puede incorporarse con los alimentos ingeridos o bien sintetizarse. El lugar principal de síntesis es el hígado (también en el intestino), pudiendo llegar la síntesis a 800 mg/día. La velocidad de formación depende del colesterol absorbido en la dieta, si la absorción es alta, la síntesis disminuye; y a la inversa, si la absorción es baja, la síntesis se incrementa. Esta regulación se realiza a través de la concentración y la actividad de la 3-hidroximetilglutaril-CoA reductasa.

Un nivel elevado de productos esteroideos o mevalonato incrementa la degradación de la enzima y una carga energética baja inhibe la actividad enzimática, determinando que el acetil-CoA sea utilizado preferentemente como sustrato oxidativo.