

# Metabolismo de Lípidos

*María de la Luz Velázquez Monroy & Miguel Ángel Ordorica Vargas*

## Digestión y Transporte

La digestión y el transporte de los Lípidos, representa un problema único para el organismo debido a que son insolubles en agua, mientras que las enzimas del metabolismo de lípidos son solubles o están unidas a la membrana plasmática, en contacto con el agua. Además, los Lípidos, y sus productos de degradación deben transportarse a través de compartimientos acuosos dentro de la célula o en la sangre.

Durante la digestión, el problema se resuelve empleando los ácidos y sales biliares; estos compuestos son derivados anfipáticos del Colesterol, que se forman en el Hígado y se acumulan en la Vesícula Biliar. Durante la digestión se excretan al intestino donde emulsifican la grasa, aumentando el área de la interfase lípido-agua, que es donde pueden actuar las enzimas que hidrolizan los lípidos. También mantienen en suspensión los productos de degradación, como los mono- y diacilglicéridos.

La secreción de Colesterol, junto con los ácidos y sales biliares es la única forma de eliminación de Colesterol. La mayor parte del Colesterol y sus derivados son reabsorbidos en el intestino delgado, y devueltos al Hígado por la vena porta, desde donde pueden ser secretados nuevamente. Esta es la llamada **circulación entero - hepática**, o ciclo entero – hepático del Colesterol.

Algunos agentes que interrumpen la circulación entero - hepática se utilizan en el tratamiento de hipercolesterolemia. Entre ellos se incluyen resinas sintéticas y fibras solubles como la pectina de la fruta y la fibra de la avena. Estos compuestos unen el Colesterol y sus derivados, evitando así que se reabsorban. La Ezetimibina es un fármaco que inhibe la absorción intestinal de colesterol.

La degradación de los triacilglicéridos depende de la actividad de la **Lipasa Pancreática** (Triacilglicérido Hidrolasa, EC:3.1.1.3) enzima que se libera al intestino y cataliza la hidrólisis de triacilglicéridos en las posiciones 1 y 3, formando 2- monoácilglicéridos y ácidos grasos libres. La enzima, necesita de otra proteína, llamada **Colipasa**, que le facilita la unión en la interfase lípido-agua. Los ácidos grasos y monoácilglicéridos producidos por la lipasa, y el Colesterol, son absorbidos por las células del epitelio intestinal, donde se utilizan para volver a formar los triacilglicéridos. Los inhibidores de la Lipasa Pancreática, como el Orlistat (Xenical) se utilizan para el control de peso debido a que evitan la degradación de triacilglicéridos y con ello disminuyen la absorción de grasas provenientes de alimentos.

El Páncreas también secreta otra enzima para la digestión de Lípidos, la **Fosfolipasa A<sub>2</sub>**, que hidroliza el enlace éster del carbono 2 del glicerol, liberando un ácido graso y lisofosfolípidos, que poseen acción detergente y también participan en la emulsificación de las grasas. Junto con el Colesterol y los ácidos y sales biliares, en la bilis también se secretan algunos fosfolípidos como la Lecitina, que sirven como sustrato de la Fosfolipasa A<sub>2</sub>, y ayudan en la emulsificación de las grasas. El veneno de la Cobra y el de abeja, contienen Fosfolipasa A<sub>2</sub>, y cuando se inyectan en la sangre, producen lisofosfolípidos que destruyen las membranas celulares y producen hemólisis.

Dentro de las células del epitelio intestinal, y de otras más, el Colesterol se esterifica con ácidos grasos para formar Esteres de Colesterol, por acción de la enzima Acil-CoA: Colesterol Acil Transferasa (ACAT). Los ésteres de Colesterol se almacenan en diversos tipos de células, y son empleados en el Hígado para formar lipoproteínas. La inhibición de la ACAT se considera como una estrategia novedosa para el tratamiento y prevención de la hipercolesterolemia.

En el interior de las células intestinales, los ácidos grasos libres, que son poco solubles y tienen propiedades detergentes, se mantienen unidos a una proteína citoplásmica, la I-FABP (Intestinal Fatty Acid Binding Protein ó Proteína Intestinal que Une Ácidos Grasos). La estructura de esta proteína se caracteriza por la presencia de una “pinza beta”, que es una cavidad formada por dos placas  $\beta$ , casi ortogonales, cada una con 5 segmentos de cadena  $\beta$  antiparalelos.

En la sangre, los ácidos grasos se transportan unidos a la Albúmina sérica que es secretada por el Hígado. Casi todos los lípidos restantes se transportan en la sangre en los complejos supramoleculares llamados lipoproteínas, que estudiamos en el capítulo de Estructura de Lípidos.

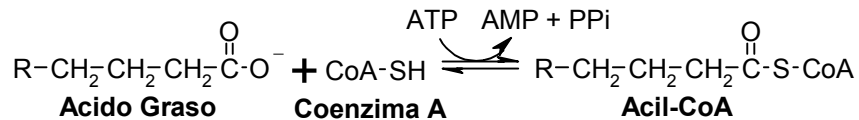
## Metabolismo de Ácidos Grasos

Los ácidos grasos son los lípidos más importantes como fuentes y almacén de energía.

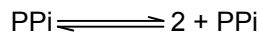
**Activación de Ácidos Grasos.** Para participar en el metabolismo, los ácidos grasos deben unirse a la Coenzima-A, en una reacción que requiere energía.

### Acil-CoA Sintetasa (EC 6.2.1.1-3)

Esta enzima cataliza la reacción de formación de un enlace tioéster entre el carboxilo del ácido graso y el grupo mercapto del la Coenzima A, acoplada a la hidrólisis del ATP hasta AMP y Pirofosfato.



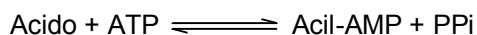
La reacción está casi en equilibrio pero se hace irreversible por la hidrólisis del Pirofosfato que a su vez es catalizada por enzimas Pirofosfatasas.



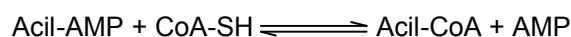
Hay 3 isoenzimas de la Acil-CoA Sintetasa en la membrana mitocondrial externa:

1. Acetil-CoA Sintetasa (C2-C4)
2. Octanoil-CoA Sintetasa (C6-C12)
3. Dodecanoil-CoA Sintetasa (C10-)

Además, de los ácidos grasos normales, las isoenzimas 1 y 3 también pueden usar ácidos grasos sustituidos. Todas funcionan con el mismo mecanismo. Primero, se forma un enlace anhidro mixto entre el carboxilo del ácido graso y el fosfato  $\alpha$  del ATP, promovido por la eliminación de los fosfatos  $\beta$  y  $\gamma$  en forma de pirofosfato.



A continuación, el grupo acil- activado es transferido al mercapto de la Coenzima A; usando la energía liberada por la hidrólisis del enlace anhidro.

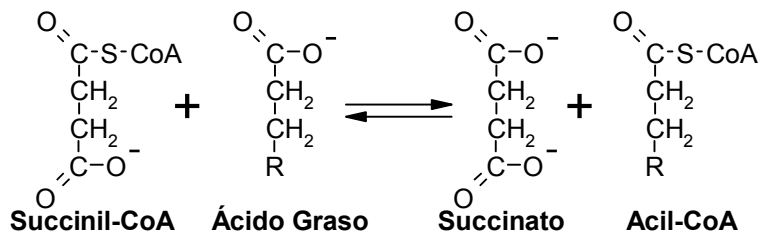


Los ácidos grasos con menos de 12 átomos de carbono en su cadena, pueden entrar a la mitocondria por difusión pasiva y ser activados en su interior. En la matriz mitocondrial también hay una enzima específica de ácidos grasos de cadena larga, que usa GTP como fuente de energía. Parece importante para activar ácidos muy grandes, que en ocasiones pueden llegar libres hasta la matriz mitocondrial.

Se han descrito otras formas de Activación entre las cuales se encuentran las siguientes.

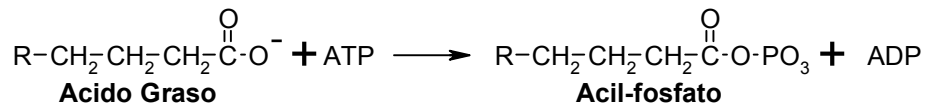
### 3-Cetoacil-CoA Transferasa (Tioforasa)

Su función es la activación extrahepática de los Cuerpos Cetónicos mediante la transferencia de la Coenzima A de la Succinil-CoA, intermediario del ciclo de Krebs al carboxilo del acetoacetato, sin embargo también puede usar ácidos grasos de cadena corta como aceptores.



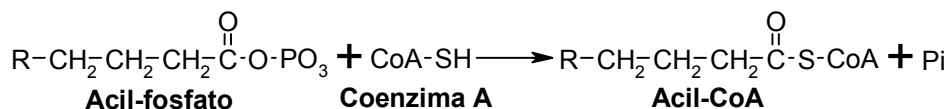
### Acil Cinasa

Esta enzima participa principalmente en la activación de Acetato y Butirato, formando un enlace anhidro carboxilo-fosfato, de alta energía de hidrólisis.



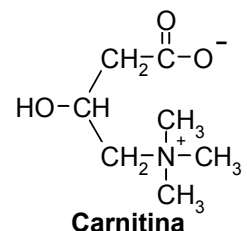
### Fosfoacil Transferasa

Completa la activación iniciada por la enzima anterior, transfiriendo el grupo acilo a la Coenzima A.



La activación tiene dos consecuencias: 1) Se forma un enlace tioester de alta energía; 2) Los ácidos pierden su carácter anfipático y son más solubles. Los ácidos grasos libres de cadena larga, pueden cruzan la membrana interna y ser activados en la matriz mitocondrial.

Los Acil-CoA formados deben entrar a la matriz mitocondrial para ser metabolizados, pero la Coenzima A no puede atravesar la membrana mitocondrial interna. Por lo tanto, para que puedan entrar a la mitocondria se necesita la participación del aminoácido no proteínico Carnitina (L-3-Hidroxi-4-Trimetilaminobutirato).

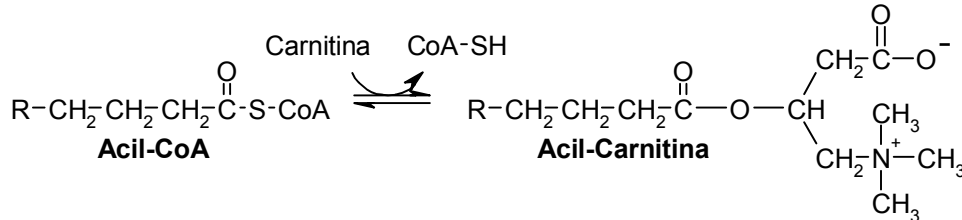


**Carnitina Aciltransferasa ó Acil-CoA Carnitina Aciltransferasa (EC 2.3.1.21)**

Hay cuando menos dos:

1. **Acil-CoA:Carnitina Transferasa I (CAT-I)** en la cara externa de la membrana mitocondrial interna. Esta enzima es inhibida por malonil-CoA
2. **Acil-CoA:Carnitina Transferasa II (CAT-II)** en la cara interna de la membrana mitocondrial interna.

Ambas catalizan la transferencia reversible del grupo acilo entre Carnitina y Coenzima A



La Reacción de la CAT-I transfiere el acilo de la CoA a la Carnitina, en el Lado Citoplásmico de la membrana interna y la CAT-II cataliza la reacción en sentido contrario, generando Acil-CoA en la Matriz Mitocondrial. Esta secuencia de reacciones, mantiene separados los depósitos mitocondrial y citoplásmico de Coenzima A.

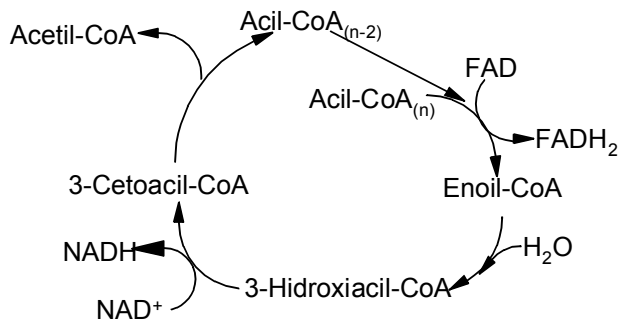
La deficiencia de CAT provoca fallas en el metabolismo energético del músculo en condiciones de ayuno, ejercicio moderado o dieta rica en ácidos grasos, que no mejoran por la administración de Carnitina. La falta genética de las enzimas que sintetizan Carnitina tiene los mismos síntomas, pero estos se alivian con la administración en la dieta del aminoácido.

**Carnitin:Acilcarnitina Translocasa**

Esta enzima introduce la Acilcarnitina, del citoplasma a la matriz mitocondrial, intercambiándola por Carnitina libre. La carencia de esta enzima produce un desorden sumamente raro que se manifiesta con neuropatía neonatal, alteración del ritmo cardíaco e hipoglicemia hipocetónica con amonioemia.

**β-Oxidación de Ácidos Grasos.**

En la matriz mitocondrial se realiza el ciclo de β-oxidación, principal vía de oxidación de los ácidos grasos, que consiste en la secuencia repetitiva de las reacciones que se resume en el esquema siguiente.



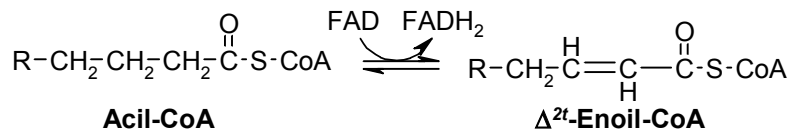
En cada paso por las reacciones de la  $\beta$ -oxidación, el ácido graso sustrato pierde dos átomos de carbono. El Acil-CoA<sub>(n-2)</sub> producto, con dos carbonos menos que el inicial, puede tomar el lugar del acil-CoA original como sustrato, de manera que cuando se degrada completamente un ácido graso con número par de átomos de carbono inicial igual a **n**, produce un número de moléculas de Acetil-CoA igual al número de átomos de carbono entre dos (**n**/2) y para ello necesita (**n**/2-1) ciclos de  $\beta$ -oxidación, porque en el último paso, se produce 2 moléculas de Acetil-CoA. Además, en cada ciclo de  $\beta$ -oxidación se producen una molécula de FADH<sub>2</sub> y una de NADH. Por ejemplo, el ácido Esteárico con 18 átomos de carbono, produce 9 moléculas (18/2) de Acetil-CoA, en 8 ciclos de  $\beta$ -Oxidación (9-1) y por lo tanto, también produce 8 moléculas de NADH y 8 de FADH<sub>2</sub>.

### Acil-CoA Deshidrogenasa (EC 1.3.9.3)

Existen 3 isoenzimas:

1. Butiril-CoA Deshidrogenasa (C4-C8) ó “Flavoproteína Verde”
2. Octanoil-CoA Deshidrogenasa (C8-C12) ó “Flavoproteína Amarilla-1”
3. Palmitoil-CoA Deshidrogenasa (C10-C18) ó “Flavoproteína Amarilla-2”

Todas tienen 2 moles de FAD por mol de proteína. Son estereoespecíficas y forman únicamente el isómero *trans*. Durante la reacción, forman complejos estables con el sustrato, pero recambian con facilidad. Las enzimas son inhibidas por su producto. El FADH<sub>2</sub> que se forma resiste la oxidación con O<sub>2</sub> libre.

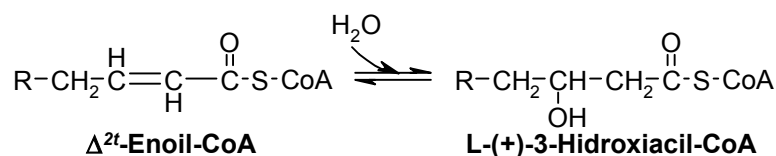


La enzima se reoxida por acción de una **Flavoproteína de Transferencia de Electrones** (FTE ó ETF) que tiene FMN. La FTE transfiere los electrones a la CoQ, pero NO forma parte de ningún complejo de la Cadena Respiratoria. Este fue el primer caso conocido de una enzima de oxidorreducción que requería de otra proteína para reoxidarse. Cuando se determinó el mecanismo de la cadena respiratoria, se vio que este es un fenómeno común.

Vale la pena hacer notar que el *trans*-Enoil formado es equivalente al ácido Fumárico del ciclo de Krebs, y que los dos pasos siguientes también son equivalentes a los del ciclo.

### Enoil-CoA Hidratasa (EC 4.2.1.17) (Crotonasa)

Sólo hay una en la matriz mitocondrial, estereoespecífica respecto de la adición, no del sustrato. Actúa sobre dobles enlaces en carbonos pares, sean *cis* o *trans*, pero en nones no. Al hidratar el doble enlace, convierte los ácidos *trans* en L y los *cis* en D. Es muy activa con acil-CoA.



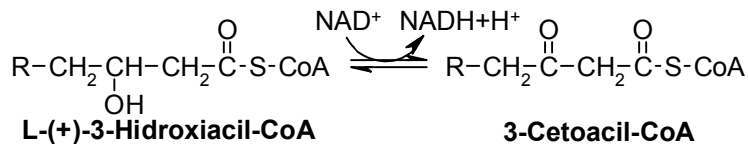
Además de ser hidratasa, también tiene actividad de:

1. Isomerasa de posición: 2 - 3
2. Isomerasa geométrica: *cis* – *trans*.
3. Racemasa: D – L.

La actividad de esta enzima es inhibida, el 3-Cetoacil-CoA, que se produce en la reacción siguiente.

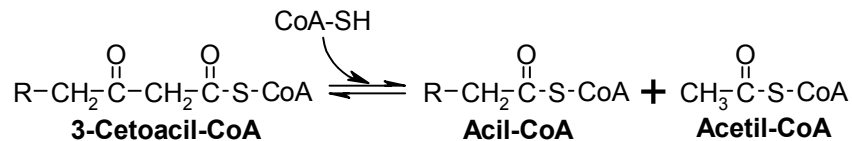
### L-(+)-3-Hidroxiacil-CoA Deshidrogenasa (EC 1.1.1.35)

En la matriz mitocondrial existe sólo una enzima, de especificidad absoluta por el isómero L-(+)-3-OH, pero sin especificidad respecto del tamaño. También puede actuar sobre hidroxiácidos grasos libres y es específica del lado  $\beta$  del  $\text{NAD}^+$ .



El equilibrio de la reacción es modificado por el pH. A pH neutro se desplaza hacia hidroxi-ácido. A pH ligeramente alcalino hacia ceto-ácido. Se puede lograr rendimiento del 100%, si se estabiliza el ceto-ácido con iones  $\text{Mg}^{2+}$ .

### Acetil Acil-CoA Transacetilasa ó Acil-CoA-3-Cetotiolasa ó Tiolasa (EC 2.3.1.16)



Hay varias isoenzimas, pero la más activa puede usar ácidos grasos de tamaño muy variable (C4-C18) tiene grupos –SH en el sitio activo, que pueden ser inhibidos por metales pesados.

La velocidad de la  $\beta$ -Oxidación depende de la disponibilidad de sustratos. La velocidad con que llegan los ácidos grasos a las células es regulada por hormonas, la Adrenalina favorece la liberación de ácidos grasos y la Insulina la inhibe. Por otro lado, la penetración de los ácidos grasos a la Mitocondria está regulada por la actividad de la Carnitina Acil Transferasa I, que es inhibida por Malonil-CoA, precursor para la síntesis de ácidos grasos. Finalmente, cuando el nivel de energía es alto, se detiene la cadena respiratoria y se acumulan las coenzimas reducidas, la falta de coenzimas oxidadas también frena la cadena respiratoria.

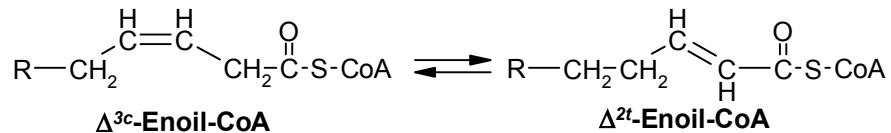
### $\beta$ -Oxidación de Ácidos Grasos Insaturados

La actividad de las enzimas de  $\beta$ -oxidación, descritas hasta aquí, permite a la célula oxidar ácidos grasos saturados de cadena lineal y con casi cualquier número par de carbonos. Sin embargo, la mayoría de los ácidos grasos naturales tiene enlaces dobles. La oxidación de los ácidos grasos insaturados presenta variantes respecto de la  $\beta$ -Oxidación de ácidos grasos saturados debido a la posición y la configuración de los enlaces dobles, que hacen necesaria la participación de otras enzimas, cuyas actividades se describen a continuación.

### Enoil-CoA Isomerasa (EC 5.3.3.8)

Cuando se degradan ácidos con enlaces dobles que se inician en carbonos nones, eventualmente se llega a formar un  $\Delta^{3c}$ -Enoil-CoA, que no es sustrato para la Enoil-CoA hidratasa, debido a la posición del doble enlace. Para que puedan continuar la  $\beta$ -Oxidación, se necesita la enzima Enoil-CoA isomerasa, que los convierte en el intermediario adecuado, el  $\Delta^{2t}$ -Enoil-CoA.

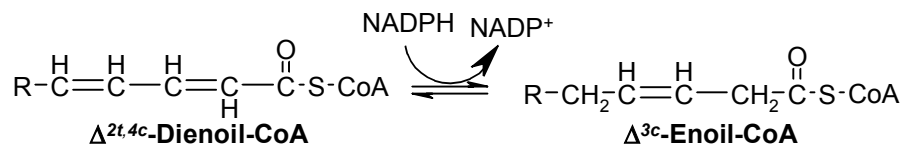
La enzima cataliza la transposición y la isomerización simultánea del enlace doble 3-4 *cis*, a 2-3 *trans*, pero también puede transponer enlaces 3-4 *trans*, por lo tanto, intervendrá en la  $\beta$ -oxidación de ácidos grasos insaturados, cada vez que se encuentre un enlace doble en carbonos nones.



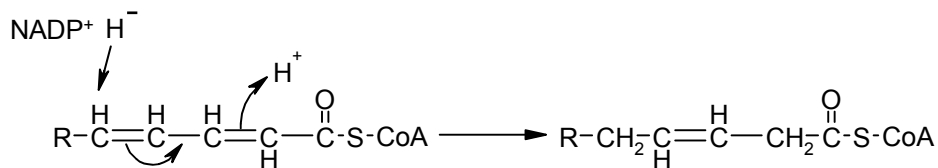
La reacción está casi en equilibrio, pero en condiciones de alta demanda energética, el producto se elimina rápidamente evitando así que sea reversible.

### 2,4-Dienoil-CoA Reductasa (EC 1.3.1.34)

Los ácidos grasos con enlaces dobles que se inician en carbono par, por acción de Acil-CoA Deshidrogenasa llegan a formar un ácido dienóico, el  $\Delta^{2t,4c}$ -Dienoil-CoA. En los mamíferos, antes de que se hidrate, el  $\Delta^{2t,4c}$ -Dienoil-CoA es sustrato de la 2,4-Dienoil-CoA reductasa, enzima dependiente de NADPH, que lo convierte en  $\Delta^{3c}$ -Enoil-CoA.



La reacción se consiste en el ataque de un Hidruro ( $\text{H}^-$ ) liberado del NADPH, al carbono 5, esto provoca un corrimiento de electrones hacia el carbono 2, en donde se forma un enlace con un protón. Durante el corrimiento, se forma el doble enlace 3-4 *trans*. El resultado global es que se reduce uno de los enlaces dobles y el otro se transpone a la posición 3.

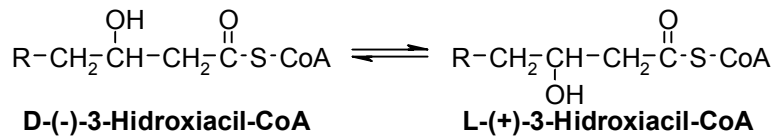


El producto formado, es sustrato de la Enoil-CoA Isomerasa que también puede actuar sobre los enlaces  $\Delta^3$  *trans*, y lo transforma en  $\Delta^{2t}$ -Enoil-CoA para que continúe en la  $\beta$ -Oxidación. Por lo tanto, mientras que la 2,4-Dienoil-CoA Reductasa, actúa sólo en el metabolismo de los enlaces dobles de carbonos pares, la Enoil-CoA Isomerasa se emplea en el metabolismo de todos enlaces dobles, tanto pares como nones.

La presencia de enlaces dobles disminuye el rendimiento de coenzimas reducidas de la  $\beta$ -Oxidación. Por cada enlace doble que se encuentra en un ácido graso, se deja de producir un  $\text{FADH}_2$ . Además, por cada enlace doble en carbono par también se gasta un  $\text{NADPH}$ , que energéticamente es equivalente a un  $\text{NADH}$ . Por ejemplo, El ácido Linoleico de 18 átomos de carbono, tiene dos enlaces dobles *cis*, uno en 9-10 y otro en 12-13. La  $\beta$ -Oxidación de este ácido producirá 9 moléculas de Acetil- CoA (18/2) en 8 ciclos de  $\beta$ -Oxidación (9-1), pero únicamente formara 6 moléculas de  $\text{FADH}_2$  (8-2) porque tiene 2 enlaces dobles, y 7 moléculas de  $\text{NADH}$  (8-1) porque uno de los enlaces dobles está en un carbono par.

### 3-Hidroxiacil-CoA Epimerasa o Racemasa (EC 5.1.2.3)

En microorganismos, la oxidación de los ácidos con enlaces dobles que se inician en carbono par, procede hasta formar un  $\Delta^{2c}$ -Enoil-CoA, que al ser hidratado forma D-(-)-3-Hidroxiacil-CoA, que no es sustrato de la Hidroxiacil-CoA Deshidrogenasa, lo cual detendría la  $\beta$ -oxidación. La Hidroxiacil-CoA Epimerasa, convierte el isómero D a la forma L.



La actividad de esta enzima se encuentra en los peroxisomas de las células eucarióticas, incluidos los seres humanos.

También en algunos microorganismos, se facilita la oxidación de ácidos grasos insaturados, reduciéndolos a saturados.

Es interesante recordar aquí que la Enoil-CoA Hidratasa (Crotonasa), tiene actividad de Isomerasa *cis-trans* y racemasa D-L.

Con las enzimas estudiadas hasta aquí, es posible oxidar casi la totalidad de los ácidos grasos naturales. Sin embargo, una pequeña fracción de ácidos grasos, sobre todo de origen microbiano, tiene estructuras que no se pueden degradar totalmente por  $\beta$ -oxidación y su metabolismo requiere de rutas metabólicas adicionales.

### $\beta$ -Oxidación Peroxisomal de Ácidos Grasos de cadena muy largas

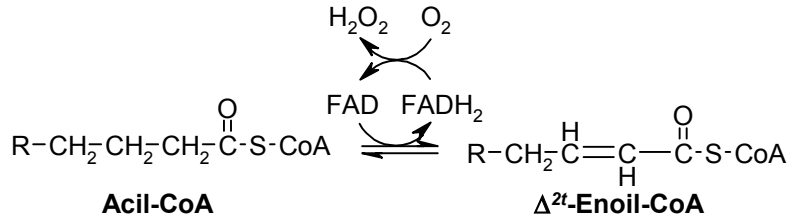
En los Peroxisomas de células Eucarióticas existe una vía análoga a la  $\beta$ -Oxidación Mitocondrial, que generalmente se usa para degradar parcialmente los ácidos grasos con cadenas de más de 20 carbonos, no está claro por qué se requiere de esta vía pero existe una enfermedad genética, sumamente rara, el síndrome de Zellweger, en el cual se presentan defectos en la formación de Peroxisomas, que se caracteriza por la acumulación de ácidos grasos de cadena muy larga como Cerótico (C26) Montánico (C28) y derivados monoinsaturados, principalmente en Hígado y Cerebro. Algunos de los síntomas incluyen Ataxia Cerebellar, Neuropatía Crónica y Retinitis Pigmentosa.

La  $\beta$ -Oxidación peroxisomal, lo mismo que la mitocondrial, produce Acetil-CoA y coenzimas reducidas. La mayor diferencia esta en la Acil-CoA Oxidasa, que cataliza la primera oxidación en el Peroxisoma.



### Acil-CoA Oxidasa

Esta enzima cataliza la oxidación del Acil-CoA, dependiente de FAD, pero en lugar de que los electrones pasen a la CoQ como en la mitocondria, la enzima re-oxida el FADH<sub>2</sub> pasando los equivalentes reductores al O<sub>2</sub> para formar Peróxido de Hidrógeno. De esta forma, el FADH<sub>2</sub> producido en el Peroxisoma no se usa para producir energía.



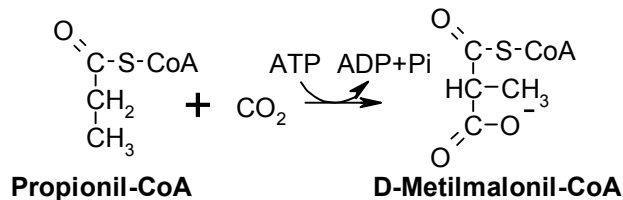
El resto de la vía procede en la misma forma que en la Mitocondria. La Acetil-CoA formada sale del Peroxisoma y puede usarse en el Citoplasma para sintetizar ácidos grasos o entrar a la Mitocondria para oxidarse en el ciclo de Krebs. La β-Oxidación peroxisomal se detiene cuando los ácidos grasos tienen entre 12 y 16 átomos de carbono y entonces pueden pasar a la Mitocondria para continuar la β-Oxidación ahí, hasta su degradación completa.

### Metabolismo de Ácidos Grasos con Número Non de átomos de Carbono o con Ramificación en Carbono Par

Un ácido graso de cadena lineal pero con número non de átomos de carbono, en la última reacción de tiolisis de la β-Oxidación, produce una molécula de Acetil-CoA (C2) y una de Propionil-CoA (C3), en lugar de dos moléculas de Acetil-CoA. Los ácidos ramificados con un metilo (CH<sub>3</sub>-) en carbono par, al degradarse en la β-Oxidación, también producen Propionil-CoA. El metabolismo de Propionil-CoA es compartido por estos ácidos grasos, los aminoácidos ramificados y la Timina. Las células del Hígado parecen ser las mejor adaptadas, si no es que las únicas capacitadas para metabolizar, este compuesto.

#### Propionil-CoA Carboxilasa (EC 6.4.1.3)

Como casi todas las enzimas Carboxilasas, necesita Biotina como coenzima y gasta un ATP.

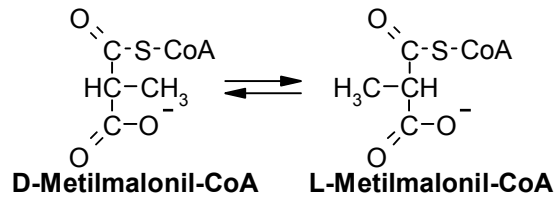


Esta es una reacción se une un radical carboxilo, proveniente de CO<sub>2</sub>, al carbono 2 del Propionil-CoA en forma estereoselectiva, para formar el D-Metilmalonil-CoA. Cada molécula de enzima tiene 4 moléculas de Biotina como grupo prostético unido a restos de Lisina. La enzima es activada por Acetil-CoA.

#### Metilmalonil-CoA Racemasa o Epimerasa (EC 5.1.99.1)

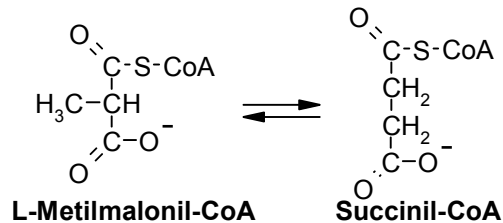
Convierte el isómero D (S) que no tiene destino metabólico, en su enantiómero L (R). El mecanismo de reacción implica la formación de un radical carbonio como intermediario.

### Metabolismo de Lípidos



### L-Metilmalonil-CoA Mutasa (EC 5.4.99.2)

Esta enzima, dependiente de vitamina B<sub>12</sub>, es específica del enantiómero L y lo transforma en Succinil-CoA, que se puede incorporar al ciclo de Krebs. El mecanismo consiste en mover el grupo tioéster del carbono 2 al 3. La enzima se clasifica dentro del grupo de las isomerasas porque los átomos entre los que se intercambia el radical tioéster, son equivalentes.



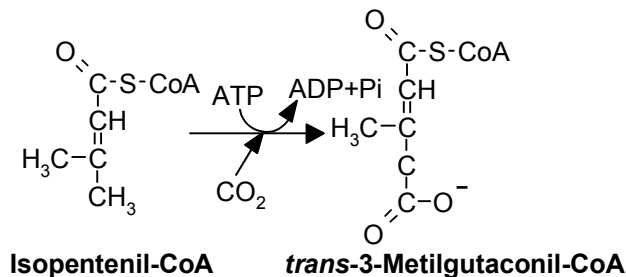
La Succinil-CoA es intermediario del ciclo de Krebs, en donde llega a formar Oxalacetato, que puede ser usado en la Gluconeogénesis. Entonces, el Propionil-CoA, tiene metabolismo Glucogénico y sólo los ácidos grasos que en su degradación producen esta molécula, pueden servir para la síntesis de Glucosa.

### Metabolismo de Ácidos Grasos con Ramificación en Carbono Non

La β-oxidación de ácidos grasos con ramificación en un carbono non, se bloquea después de la hidratación, porque el L-(+)-3-Metil-3-Hidroxiácido formado no puede ser deshidrogenado a Cetoácido. En este caso el camino a seguir depende de la distancia entre la ramificación, y el final de la cadena.

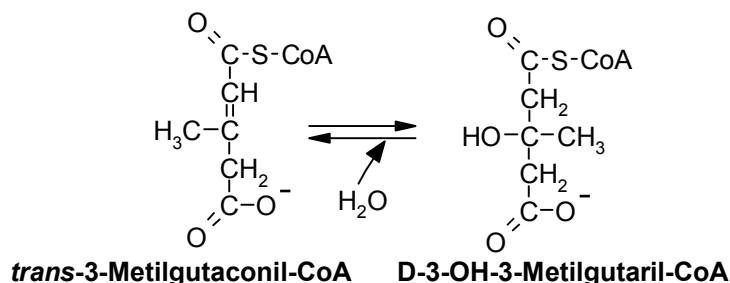
### Isopentenil-CoA Carboxilasa o Metilcrotonil-CoA Carboxilasa (EC 6.4.1.4)

Si el Metilo se encuentra en el penúltimo carbono, en el penúltimo paso por la β-Oxidación, se produce Isopentenil-CoA, que se convierte por acción de la Acil-CoA Deshidrogenasa en Isopentenil-CoA, sustrato para la Isopentenil-CoA Carboxilasa. Al igual que otras carboxilasas, esta enzima requiere de Biotina para añadir un radical carboxilo al carbono 4 del isopentenil-CoA y formar específicamente el *trans*-3-Metilglutaconil-CoA.



### 3-Metilglutaconil-CoA Hidratasa (EC 4.2.1.18)

Podría ser la misma enzima Enoil-CoA Hidratasa de la  $\beta$ -Oxidación, pero en humanos se ha descrito una actividad específica, que transforma en forma estereoespecífica el 3-Metilglutaconil-CoA en D-3-Hidroxi-3-Metilglutaril-CoA.



El HMG-CoA puede pasar a la síntesis de cuerpos cetónicos, o usarse como precursor del Colesterol, como se estudia en los capítulos respectivos.

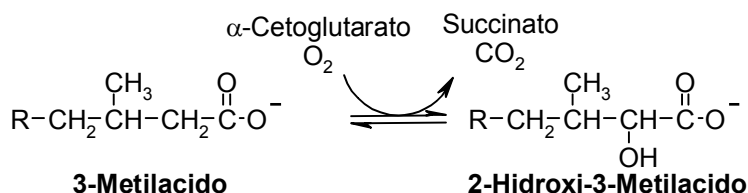
Cuando la ramificación está en un carbono no distinto al penúltimo, se usa alguna otra ruta de oxidación, las más comunes son la oxidación  $\alpha$  que se lleva a cabo en los Peroxisomas y la  $\omega$  que tiene lugar en el Retículo Endoplásmico Liso.

#### $\alpha$ -Oxidación de Ácidos Grasos

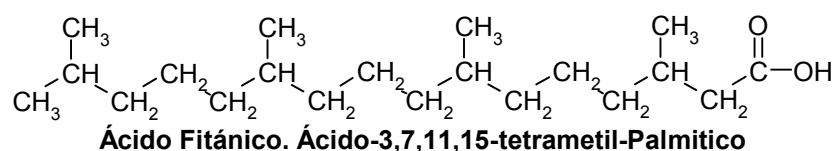
La  $\alpha$ -oxidación de ácidos grasos la llevan a cabo un conjunto de enzimas de los Peroxisomas que actúan sobre ácidos grasos libres en el Citoplasma y los Peroxisomas, por lo tanto, para ser oxidados por esta vía, los ácidos grasos deben salir de la mitocondria para lo cual se usa el sistema de la Carnitina Acil Transferasas.

#### $\alpha$ -Hidroxilasa o Fitanoil $\alpha$ -hidroxilasa o Fitanoil Dioxigenasa

Es una oxidasa mixta, utiliza  $\text{O}_2$  para oxidar simultáneamente el carbono 2 del ácido graso metilado y del  $\alpha$ -Cetoglutarato, que se descarboxila, formando Succinato.

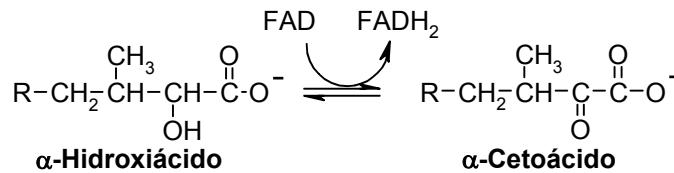


La carencia de esta enzima provoca la **Enfermedad de Refsum**, por acumulación de ácido Fitánico, proveniente de los vegetales, que no se puede degradar por ninguna otra vía.



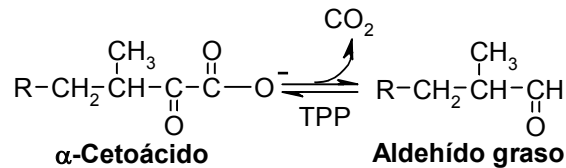
### $\alpha$ -Hidroxiácido Oxidasa

Cataliza la oxidación dependiente de FAD, del hidroxiácido a cetoácido. Existen al menos tres isoenzimas para diferentes tamaños de ácidos.



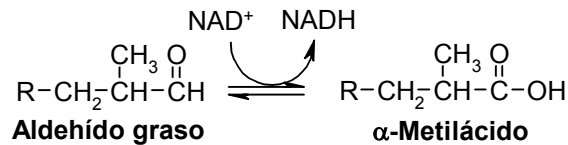
### $\alpha$ -Cetoácido Descarboxilasa

Es parte de una familia de enzimas que requieren TPP y catalizan la eliminación del grupo Carboxilo, formando un aldehído.



### Aldehído Deshidrogenasa

Esta es una enzima óxido-reductasa dependiente de NAD, que oxida el aldehído hasta ácido.

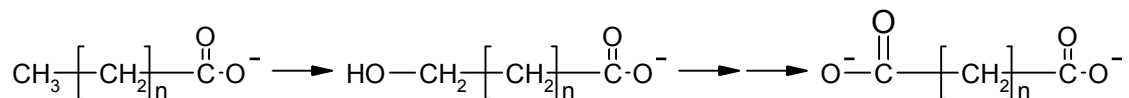


El ácido graso generado tiene un carbono menos, un metilo en el carbono dos y puede ser sustrato para la  $\beta$ -oxidación peroxisomal, liberando Propionil-CoA.

Ciclos alternados de Oxidación  $\alpha$  y  $\beta$  en los Peroxisomas, permiten degradar los ácidos con ramificaciones en carbono nones, hasta que alcanzan el tamaño adecuado para pasar a la Mitocondria, como se describió antes.

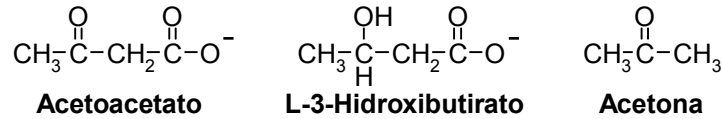
### $\omega$ -Oxidación

Depende de enzimas Oxidasas de función mixta del Retículo Endoplásmico Liso, que en varios pasos sucesivos oxidan el carbono  $\omega$  hasta carboxilo, produciendo ácidos dicarboxílicos, que si no se pueden metabolizar, se eliminan en orina. La presencia en orina de ácidos dicarboxílicos en exceso, puede ser una indicación de desordenes en la oxidación normal de ácidos grasos.



## Síntesis de Cuerpos Cetónicos o Cetogénesis

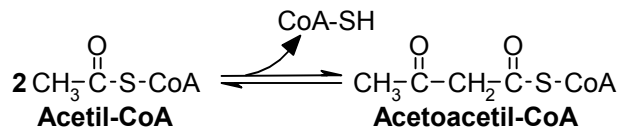
La Acetil-CoA que se forma en la degradación de ácidos grasos, no siempre se usa para producir energía. En condiciones de ayuno, el Hígado utiliza la Acetil-CoA para sintetizar cuerpos cetónicos, que son fuentes de energía para otros tejidos. Se conocen como cuerpos cetónicos al Acetoacetato, el L-3-Hidroxiacetato y la Acetona.



La producción de cuerpos cetónicos es importante como una fuente alterna de energía, que puede ser utilizada aún por el Cerebro, cuando el aporte de energía de Glúcidos no es suficiente. El Hígado es el principal productor de cuerpos cetónicos pero no los puede utilizar porque carece de la enzima necesaria para su activación.

### Acetil-CoA Acetato Transferasa ó Tiolasa (EC 2.3.1.9)

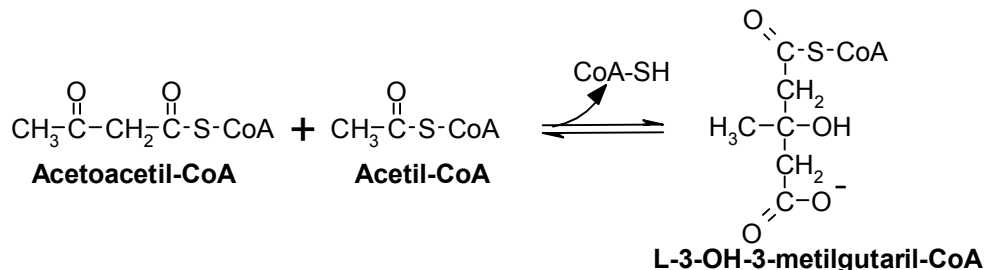
La síntesis de cuerpos cetónicos se inicia con una reacción que es la inversa de la tiolisis pero la enzima no es necesariamente la misma.



El Acetoacetil-CoA que se produce en el penúltimo ciclo de  $\beta$ -oxidación, normalmente no se utiliza para la síntesis de cuerpos cetónicos.

### Hidroxiacetilglutaril-CoA Sintasa (EC 4.1.3.5)

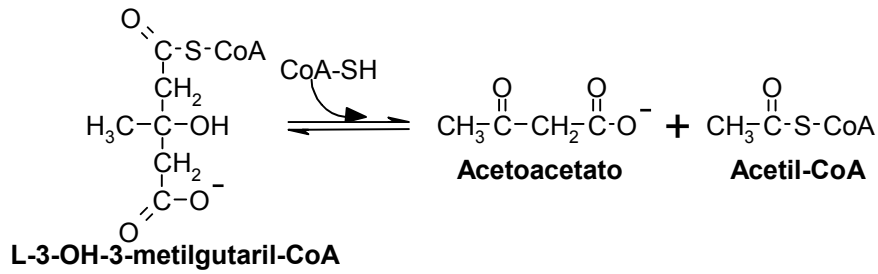
La reacción es una condensación aldólica del Metilo de la Acetil-CoA con el carbonilo en 3 del Acetoacetil-CoA. La energía para la condensación proviene de la hidrólisis del tioéster de la Acetil-CoA. La enzima produce únicamente el isómero L.



### Hidroxiacetilglutaril-CoA Liasa (EC 4.1.3.4)

Esta reacción es la inversa de la anterior, pero se eliminan los átomos del otro extremo de la molécula, los del tioéster de la CoA. La enzima es específica del L-HMG-CoA

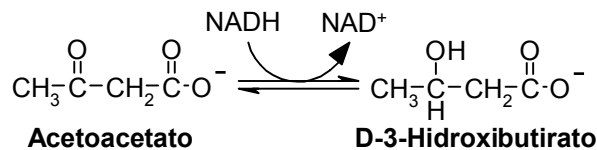
### Metabolismo de Lípidos



Aunque el Acetil-CoA que se elimina no es el mismo que se condensó, se considera equivalente, y se dice que en esta secuencia de reacciones, el Acetil-CoA es catalítico.

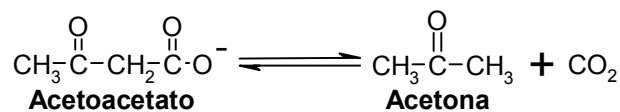
### L-Hidroxiacetato Deshidrogenasa (EC 1.1.1.30)

El Acetoacetato liberado se puede convertir en Butiril-CoA en una reacción que depende de NADH.



La enzima está unida a la membrana interna de la Mitocondria y la cantidad de Acetoacetato o Hidroxiacetato que se forman depende de la cantidad de NADH en la Mitocondria. Es específica del D-Hidroxiacetato, al contrario de la Hidroxiacetil-CoA Deshidrogenasa de  $\beta$ -Oxidación

Cuando la concentración de NADH es baja, la mayoría de los cuerpos cetónicos se liberan como Acetoacetato, el cual en la sangre sufre una reacción de descarboxilación espontánea, que forma Acetona, compuesto volátil que se elimina a través de la respiración.



Esta reacción se vuelve importante en condiciones de ayuno prolongado, cuando la concentración de cuerpos cetónicos es alta.

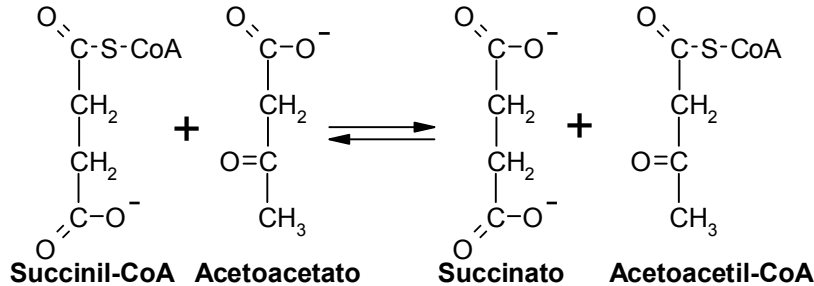
### Activación de Cuerpos Cetónicos

La mayoría de los tejidos pueden utilizar el Acetoacetato como fuente de energía; incluso el cerebro puede llenar hasta un 15% de sus requerimientos de energía mediante cuerpos cetónicos. El Hígado no utiliza los cuerpos cetónicos porque carece de la enzima necesaria para su activación.

Si a los tejidos periféricos los cuerpos cetónicos llegan como D-Hidroxiacetato, primero lo deben oxidar a Acetoacetato, por la D-Hidroxiacetato Deshidrogenasa de la Matriz mitocondrial descrita antes, produciendo un NADH que se puede usar como fuente de energía. En cambio, si llega Acetoacetato, este no necesita oxidarse y no produce ninguna coenzima reducida.

**Succinil-CoA Acetoacetato CoA-SH Transferasa ó Tioforasa (EC 2.8.3.5)**

Esta enzima mitocondrial, cataliza la reacción que permite a los tejidos aprovechar los cuerpos cetónicos, la cual consiste en la transferencia de la CoA desde la Succinil-CoA del ciclo de Krebs, al carboxilo de Acetoacetato. La Tioforasa se encuentra en todos los tejidos excepto Hígado.



La activación de Acetoacetato le cuesta a la célula un equivalente de alta energía, ya que el GTP que se produce a nivel de sustrato en el ciclo de Krebs a partir de la Succinil-CoA, ya no se puede sintetizar.

El Acetoacetil-CoA producido es sustrato de la Tioforasa de β-Oxidación que lo rompe 2 moléculas de Acetil-CoA, que se pueden metabolizar en el Ciclo de Krebs.

**Regulación de la Cetogénesis**

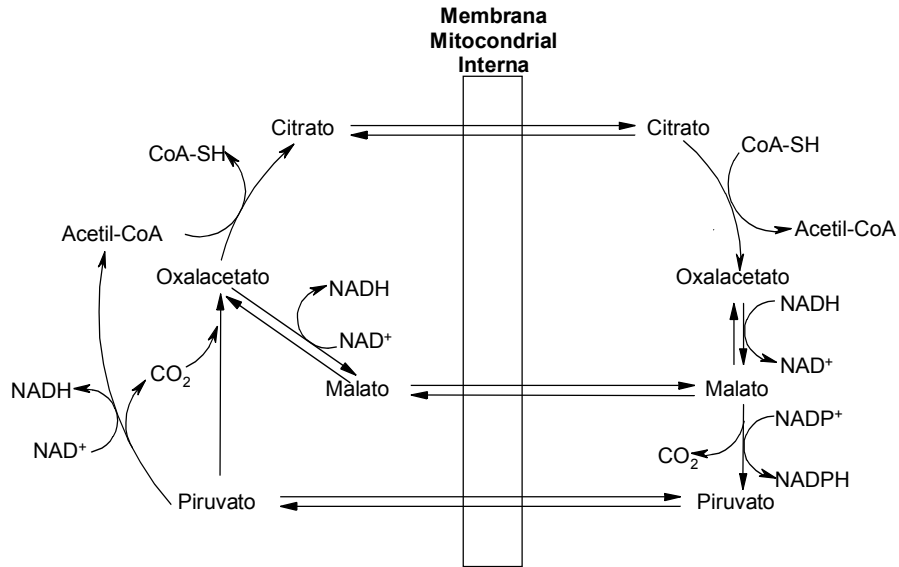
Durante periodos de ayuno prolongado, aumenta la síntesis de cuerpos cetónicos. La concentración alta de cuerpos cetónicos, estimulan la liberación de Insulina. Esta hormona detiene la lipólisis evitando la liberación de los ácidos grasos, precursores de cuerpos cetónicos, a causa de esto, se detiene la β-Oxidación, deja de producirse Acetil-CoA y ya no hay material para síntesis de Acetoacetato. En los diabéticos, por falta de Insulina o de respuesta a esta, no se detiene la liberación de ácidos grasos, con lo que los cuerpos cetónicos continúan acumulándose, causando cetoacidosis.

**Síntesis de Ácidos Grasos**

Cuando las condiciones fisiológicas no permiten su oxidación y el organismo no requiere el aporte de energía de los cuerpos cetónicos, la Acetil-CoA se almacena en forma de ácidos grasos. Para sintetizar ácidos grasos se puede usar Acetil-CoA proveniente de oxidación de ácidos grasos o del metabolismo de Glúcidos y Aminoácidos.

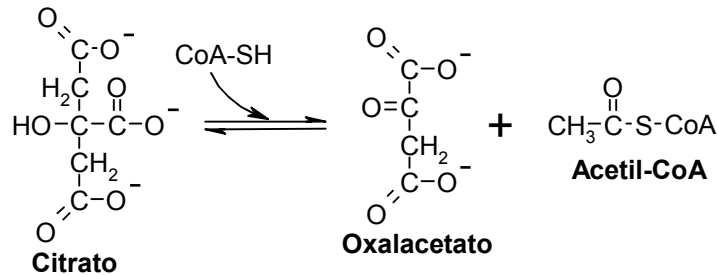
Los átomos de carbono para la síntesis de ácidos grasos no pueden salir de la Mitocondria en forma de Acetil-CoA, porque la membrana mitocondrial interna es impermeable a la CoA-SH. Para sortear esta inconveniente primero, la Acetil-CoA debe condensarse con Oxalacetato para formar ácido Cítrico, mediante la actividad de Citrato Sintasa. Cuando el nivel de energía es elevado, como cuando se pueden sintetizar los ácidos grasos, el ciclo de Krebs se inhibe y el Citrato formado se acumula en la Matriz mitocondrial y puede salir, intercambiándose con Piruvato. Invirtiendo la reacción de la Citrato Sintasa, en el citoplasma se rompe el Citrato, regenerando la Acetil-CoA. Los productos del rompimiento, también sirven como fuente de equivalentes reductores, mediante la secuencia de reacciones que se resume en el esquema siguiente y se describe a continuación.

Metabolismo de Lípidos



**Citrato Liasa (EC 4.1.3.28)**

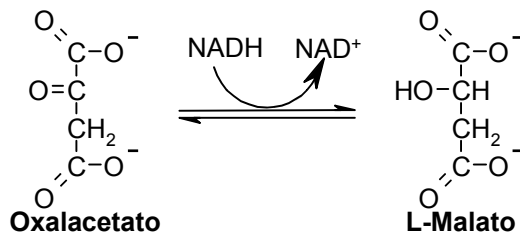
La reacción es la inversa de la condensación aldólica catalizada por la Citrato Sintasa del ciclo de Krebs, pero la efectúa una isoenzima citoplásmica, usando CoA-SH del citoplasma.



Esta enzima es activada por Insulina.

**Malato Deshidrogenasa citoplásmica (EC 1.1.1.37)**

La isoenzima citoplásmica es más grande que la mitocondrial, del ciclo de Krebs, pero efectúa la misma reacción, la reducción estereoespecífica del Oxalacetato a L-Malato, utilizando de NADH como agente reductor.



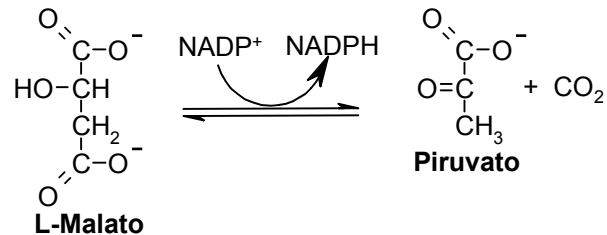
El Malato puede regresar a la matriz mitocondrial mediante la vía del Malato-Aspartato, donde la Malato Deshidrogenasa mitocondrial lo reconvierte en Oxalacetato. Este intercambio sirve para transportar NADH al interior de la mitocondria. Sin embargo, durante la síntesis de ácidos grasos, el Malato tam-



bién se puede transformar en el citoplasma y servir como fuente de equivalentes reductores para la síntesis de ácidos grasos.

### Enzima Máfica (EC 1.1.1.40)

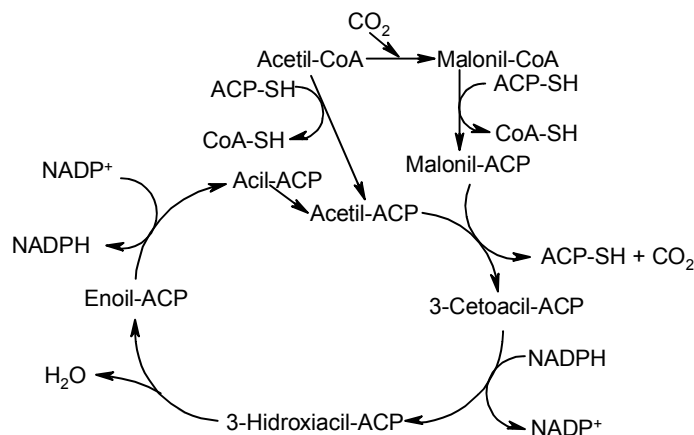
Se trata de una oxido-reductasa citoplásmica, que cataliza una reacción de descarboxilación oxidativa, semejante a las del ciclo de Krebs, pero que depende de  $\text{NADP}^+$  como agente oxidante.



Esta reacción junto con la anterior, convierten el  $\text{NADH}$  que normalmente se usa para producir energía, en  $\text{NADPH}$  que sirve como agente reductor para síntesis. La enzima también se conoce como Enzima Máfica de Ochoa, en honor a su descubridor, el premio Nobel español Severo Ochoa.

El Piruvato formado por la Enzima Máfica puede regresar a la Mitocondria y podría convertirse en Acetil-CoA, por acción de la Piruvato Deshidrogenasa, o en Oxalacetato, por la Piruvato Carboxilasa. Sin embargo, durante la síntesis de ácidos grasos la concentración mitocondrial de Acetil-CoA es alta, y dado que la Acetil-CoA inhibe la Piruvato Deshidrogenasa y activa la Piruvato Carboxilasa, el Piruvato se convertirá principalmente en Oxalacetato, que se condensa con Acetil-CoA para formar Citrato, que vuelve a salir de la Mitocondria, transportando más Acetil-CoA al Citoplasma.

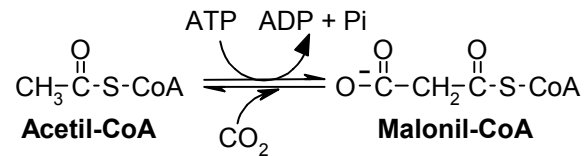
La Acetil-CoA liberada por la Citrato Liasa, pasa a la síntesis de ácidos grasos, que se lleva a cabo por una ruta cuya secuencia de reacciones es exactamente la inversa de la  $\beta$  oxidación, pero catalizadas por enzimas distintas y con intermediarios que tienen estereoisomería diferente.



Todas las enzimas de la vía, excepto la primera, se agrupan en un complejo multienzimático denominado Ácido Graso Sintetasa (AGS) que se encuentra asociado al Retículo Endoplásmico Liso y que en los mamíferos esta constituida por una sola cadena de aminoácidos, que tiene sitios activos para todas las actividades enzimáticas del complejo.

### Acetil-CoA Carboxilasa (EC 6.4.1.2)

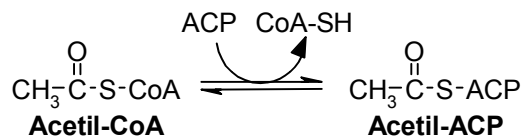
Es la única enzima libre de la vía y como casi todas las carboxilasas, requiere de Biotina como coenzima y obtiene la energía para la síntesis de la hidrólisis de una molécula de ATP hasta ADP.



Es activada por Insulina y Citrato. La forma activa es un oligómero formado por una proteína portadora de Biotina, otra con actividad de Biotina Carboxilasa y la tercera con actividad de Biotina:Acetil-CoA Transcarboxilasa. Es activada por Citrato e inhibida por Palmitil-CoA. También es inactivada por la fosforilación causada por Glucagon y Adrenalina, y mediada por AMP cíclico.

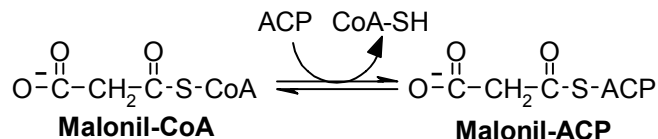
### Acetil-CoA Transacilasa (EC 2.3.1.38)

Transfiere el Acetilo de la Coenzima A, a una proteína denominada ACP (Proteína Acarreadora de Acilos) que tiene como grupo prostético el ácido Pantoténico, igual al de la Coenzima A, que es el que acepta el Acetilo.



Tanto la enzima como la ACP forman parte de la AGS.

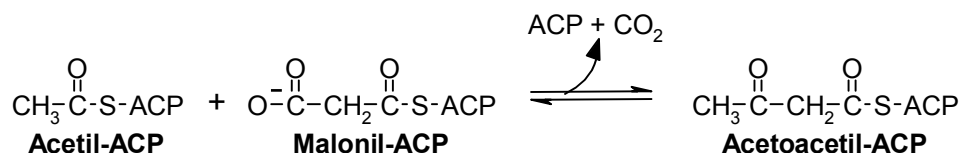
### Malonil-CoA Transacilasa (EC 2.3.1.39)



Esta enzima también es parte del complejo de la AGS y cataliza una reacción semejante a la anterior pero usando malonil-CoA como sustrato, para formar Malonil-ACP.

### Acil:Malonil-ACP Condensasa o 3-Cetoacil-ACP Sintasa (EC 2.3.1.41)

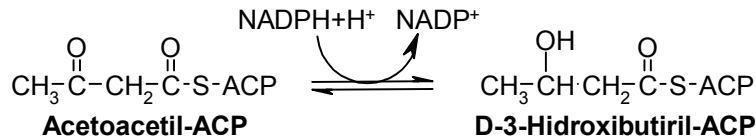
Forma Acetoacil-ACP, transfiriendo el Acetilo del ACP al Carbono 2 de Malonil-ACP, con la eliminación simultánea del radical carboxilo del Malonil, en forma de CO<sub>2</sub>.



La energía para la condensación, proviene de la eliminación del carboxilo del Malonil-ACP y de la hidrólisis del enlace tioéster de Acetil-ACP.

### 3-Cetoacil-ACP Reductasa (EC 1.1.1.100)

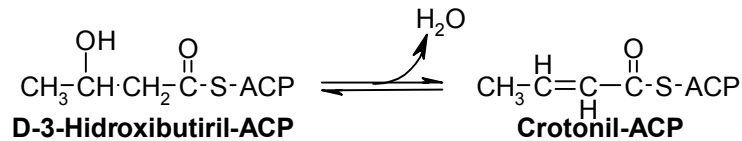
Esta enzima reduce en forma estereoespecífica, el 3-Cetoácido a un 3-Hidroxiácido, formado únicamente el isómero D, isómero contrario al de la  $\beta$  oxidación.



El NADPH que se necesita para la reducción puede provenir de la vía de las Pentosas o de la actividad de la Enzima Mállica.

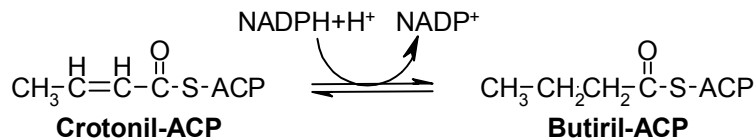
### D-3-Hidroxiacil-ACP Deshidratasa (EC 4.2.1.58)

La enzima es estereoespecífica, a partir del D-Hidroxiácido forma exclusivamente el  $\Delta^2$ -Enoil-ACP como producto.



### Enoil-ACP Reductasa (EC 1.3.1.10)

Reduce el enlace doble del Enoil-ACP para formar el Acil-ACP saturado.



El Acil-ACP producido toma el lugar de la Acetil-ACP para repetir el ciclo de reacciones, de esta manera en cada ciclo de síntesis, se añaden dos carbonos a la cadena, donados por Malonil-CoA.

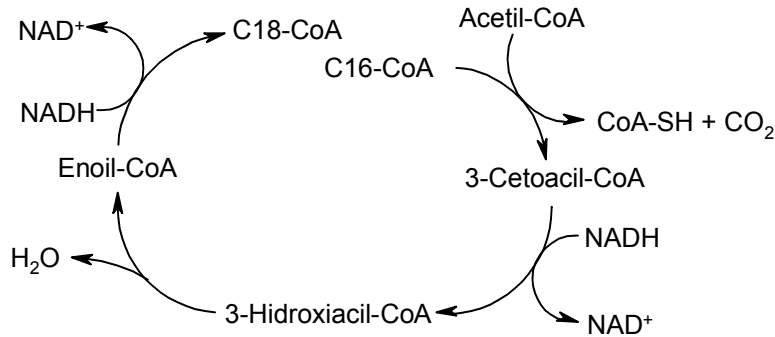
La secuencia de reacciones de la AGS se repite únicamente 7 veces, por cada molécula sintetizada, por lo tanto, el complejo sólo puede sintetizar Palmitil-ACP. Para sintetizar el ácido graso C16 se necesitan 8 moléculas de Acetil-CoA (16/2) para participar en la síntesis siete de estas moléculas deben convertirse en Malonil-CoA, lo cual consume 7 moléculas de ATP. Además, en cada paso por el ciclo de síntesis se consumen 2 moléculas de NADPH, para reducir los intermediarios. Entonces, la síntesis de una molécula de Palmitato consume 8 moléculas de Acetil-CoA, 7 de ATP y 14 de NADH.

## Elongación de Ácidos Grasos

La Ácido Graso Sintetasa produce únicamente ácido palmítico (C16), el cual se libera como Palmitil-CoA. Los ácidos grasos con cadenas mayores, se producen por dos sistemas enzimáticos, independientes del complejo.

### Sistema de Elongación Mitocondrial

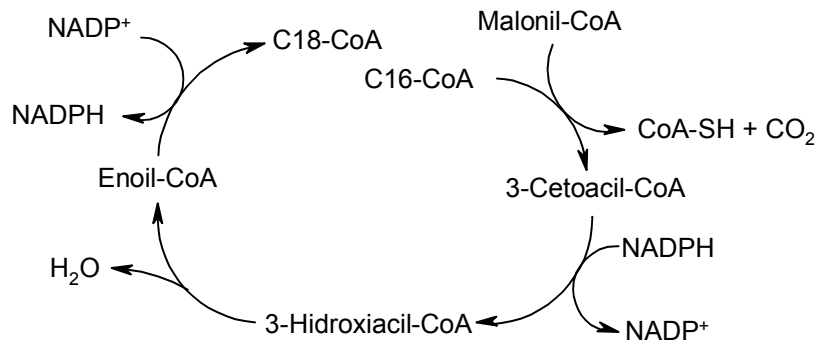
El sistema es semejante a la  $\beta$ -Oxidación, sólo cambia la Enoil-CoA Deshidrogenasa, la de elongación usa NADH.



En mamíferos usa Acetil-CoA como sustrato y en Vegetales Malonil-CoA. Puede actuar sobre ácidos grasos saturados o insaturados.

### Sistema de Elongación Microsomal

Este sistema es idéntico al de síntesis pero las enzimas son diferentes e independientes. Usa Malonil-CoA como sustrato y todos los intermediarios están unidos a Coenzima A.



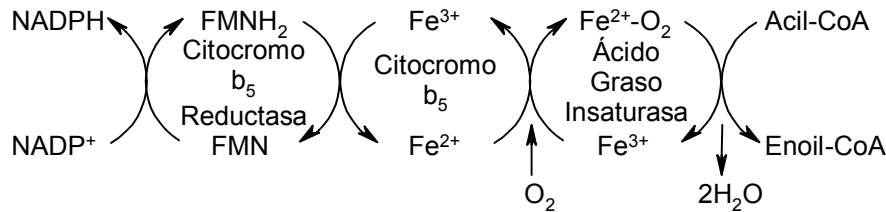
Puede actuar sobre ácidos saturados o insaturados. Es muy activa en la reacción de C16 a C18. Es la vía importante en los seres humanos.

## Insaturación de Ácidos Grasos

Para la síntesis de ácidos grasos insaturados, se usa un sistema microsomal de transporte de electrones que depende de NADPH y  $O_2$ . El sistema de insaturación de mamíferos sólo introduce dobles enlaces *cis* entre los carbonos 9-10; el de vegetales los introduce en varias posiciones.

## Ácido Graso Insaturasa ó Sistema Microsomal de Transporte de Electrones ó Sistema de Monooxigenasa

La insaturasa forma parte de las isoenzimas del citocromo P450 y se encuentra en el Retículo Endoplásmico de tejido hepático y adiposo. Está formada por un sistema de transporte de electrones en el que participa el Citocromo b<sub>5</sub>, que reduce los dos átomos de una molécula de O<sub>2</sub>, hasta H<sub>2</sub>O, usando equivalentes reductores provenientes de un ácido graso y una molécula de NADPH.



El sistema de los mamíferos forma enlaces dobles con isomería *cis*, pero es incapaz de formarlos más allá del carbono 9. Por eso los ácidos Linoleico y Linolénico son esenciales para los seres humanos. Sin embargo, a partir de ellos, mediante insaturación y elongación, los seres humanos pueden sintetizar ácidos grasos poliinsaturados más grandes. La insaturasa de vegetales puede introducir los dobles enlaces en varias posiciones, y puede formar directamente ácidos grasos poliinsaturados.

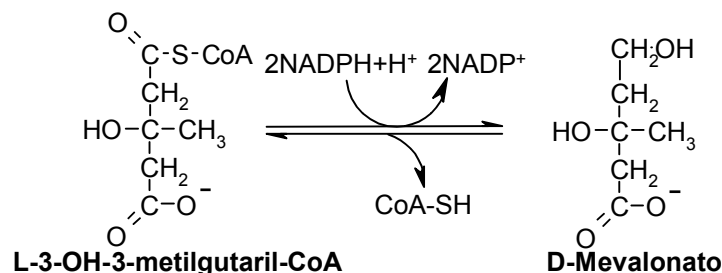
## Síntesis de Colesterol

El último destino de la Acetil-CoA que estudiamos en este curso, es la síntesis de Colesterol. Este es un proceso complejo que se lleva a cabo en tres etapas que se ubican en tres compartimentos celulares diferentes.

**1. Síntesis de Ácido Mevalónico.** Al inicio, sigue la misma vía que estudiamos para la Cetogénesis hasta HMG-CoA, pero a partir de ahí la ruta es diferente.

### Hidroximetilglutaril-CoA Reductasa (EC 1.1.1.34)

La enzima es citoplásmica, cataliza la primera reacción de la vía y también es el principal punto de control de la síntesis. Además, es específica del L-HMG-CoA y mediante la reducción del enlace tioéster, y la liberación de la Coenzima A, se invierte la configuración del carbono 3.

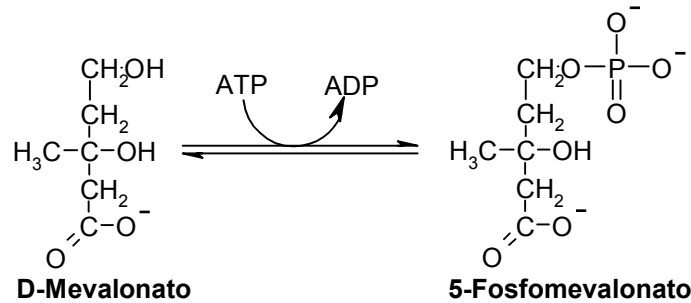


La actividad de la enzima es inhibida por el producto final de la vía, el Colesterol y su síntesis es reprimida por Colesterol y ayuno. También es inhibida por fosforilación dependiente de AMPc y activada por Insulina que provoca la desfosforilación.

**2. Síntesis de Escualeno.** Se efectúa en el citoplasma y consiste en la polimerización de Isoprenoides, derivados del Mevalonato

**Mevalonato Cinasa (EC 2.7.1.36)**

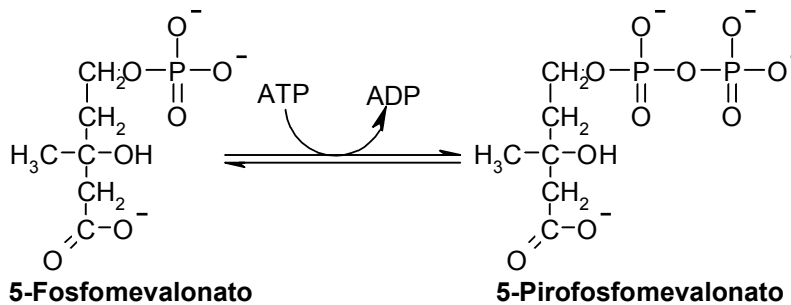
Con esta reacción se eleva la energía del Mevalonato mediante fosforilación. La enzima es específica del isómero D (R), y puede usar GTP, UTP y CTP como donadores de fosfato.



La deficiencia de esta enzima es muy rara y produce acidúria Mevalónica.

**Fosphomevalonato Cinasa (EC 2.7.4.2)**

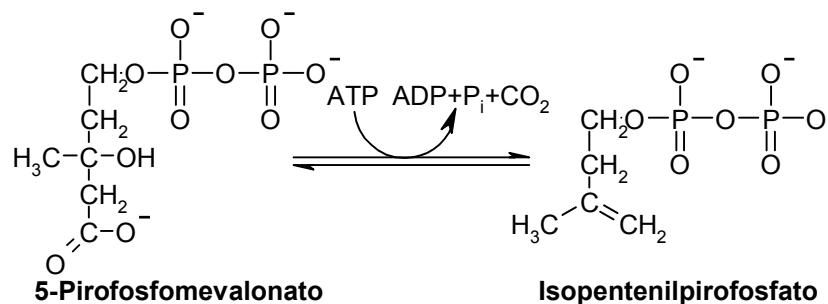
Una segunda fosforilación forma el pirofosphomevalonato.



Además de tener mayor energía, también es más soluble.

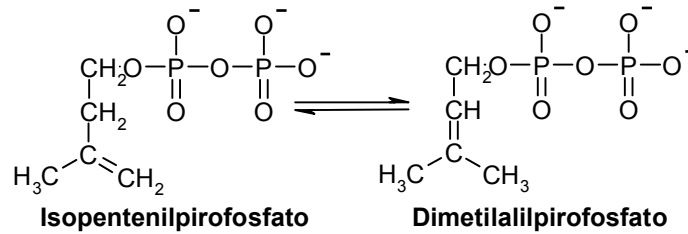
**Pirofosphomevalonato Descarboxilasa (EC 4.1.1.33)**

Es una descarboxilación dependiente de ATP que genera Isopentenilpirofosfato, un derivado activo del Isopreno



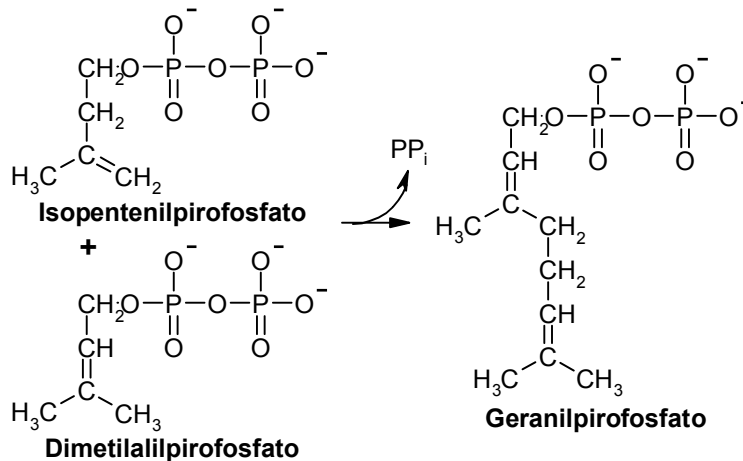
### Isopentenilpirofosfato Isomerasa (5.3.3.2)

La isomerización produce dos compuestos que tienen la estructura adecuada para polimerizarse.

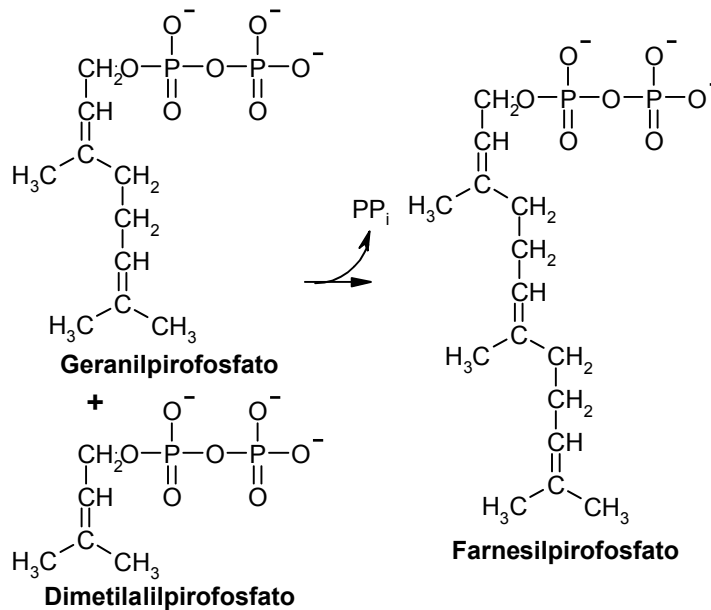


### Dimetilalil Transferasa (EC 2.5.1.1)

Se condensan una molécula de cada isómero para formar Geranilpirofosfato de 10 carbonos.



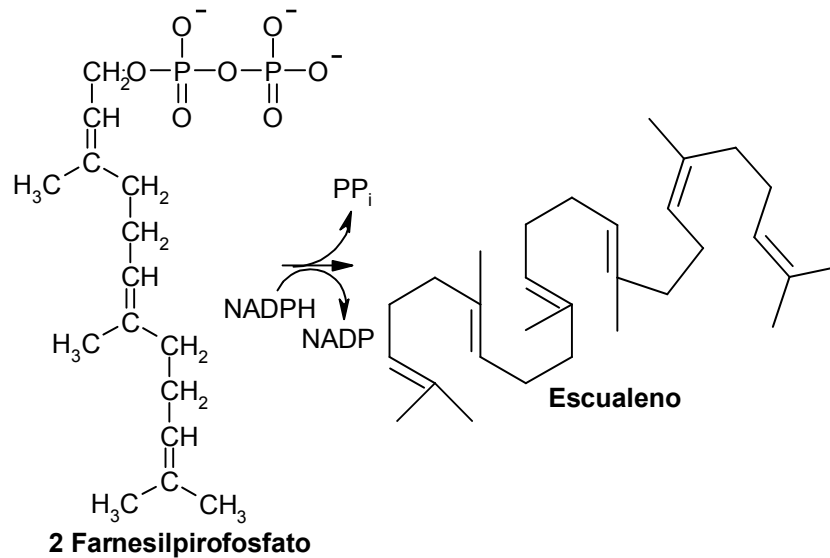
La misma enzima condensa una segunda molécula de Dimetilalilpirofosfato con el Geranilpirofosfato para formar Farnesilpirofosfato de 15 carbonos. No acepta donadores con más átomos que el Dimetilalil.



En ambos casos, la energía para la condensación proviene de la liberación del pirofosfato, y su posterior hidrólisis, que también hace la reacción irreversible.

### Escualeno Sintasa (EC 2.5.1.21)

La reacción se efectúa en dos etapas, ambas catalizadas por la misma enzima, que se encuentra en el Retículo Endoplásmico. Primero, dos moléculas de Farnesilpirofosfato se condensan para formar Preescualenopirofosfato. En la segunda reacción se libera el pirofosfato mediante una reducción que depende de NADPH, para formar el Escualeno de 30 carbonos.



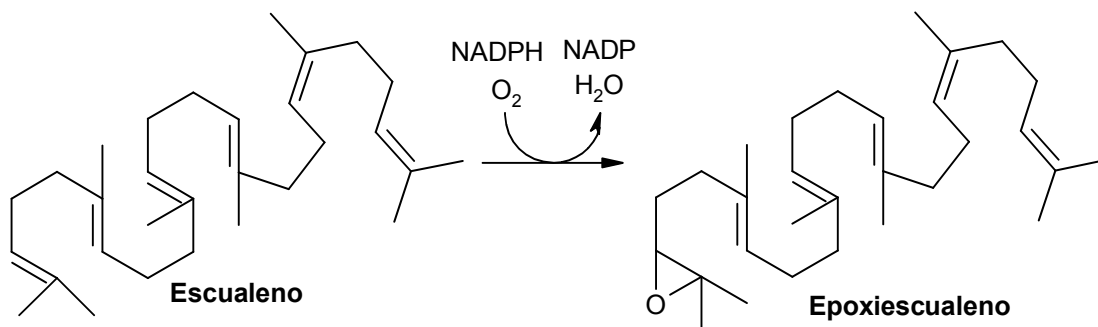
La energía se obtiene de la liberación de los dos grupos pirofosfato.

La síntesis de Escualeno consume 6 moléculas de Mevalonato, 18 moléculas de ATP y un NADPH.

### 3. Síntesis de Colesterol.

#### Escualeno Monooxigenasa (EC 1.14.99.7)

Está en el retículo endoplásmico. Introduce un átomo de Oxígeno en forma de epóxido entre los carbonos 2 y 3. Requiere NADPH para reducir el otro átomo de Oxígeno de la molécula de O<sub>2</sub>.

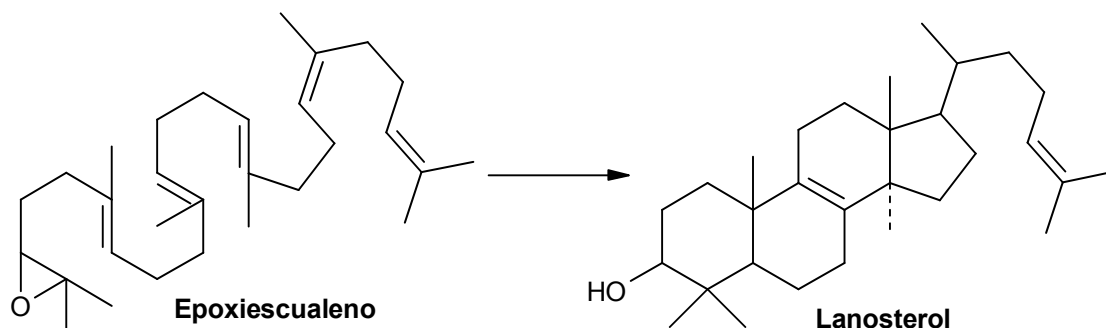


El Escualeno se encuentra unido a la Proteína Acarreadora de Esteroides.



### Epoxiescualeno Ciclasa (EC 5.4.99.7)

En un solo paso forma todos los ciclos por corrimiento de electrones. El corrimiento es provocado por la apertura del epóxido.



Inicialmente, las actividades de Escualeno Monooxigenasa y Epoxiescualeno Ciclasa, se aislaron juntas y se consideraban como una enzima que se denominaba la Escualeno Oxiciclasa, nombre que aún aparece en algunos textos.

Los pasos finales que convierten el Lanosterol en Colesterol, incluyen insaturaciones, reducciones y descarboxilaciones que se efectúan tofas en el Retículo Edoplásmico.

