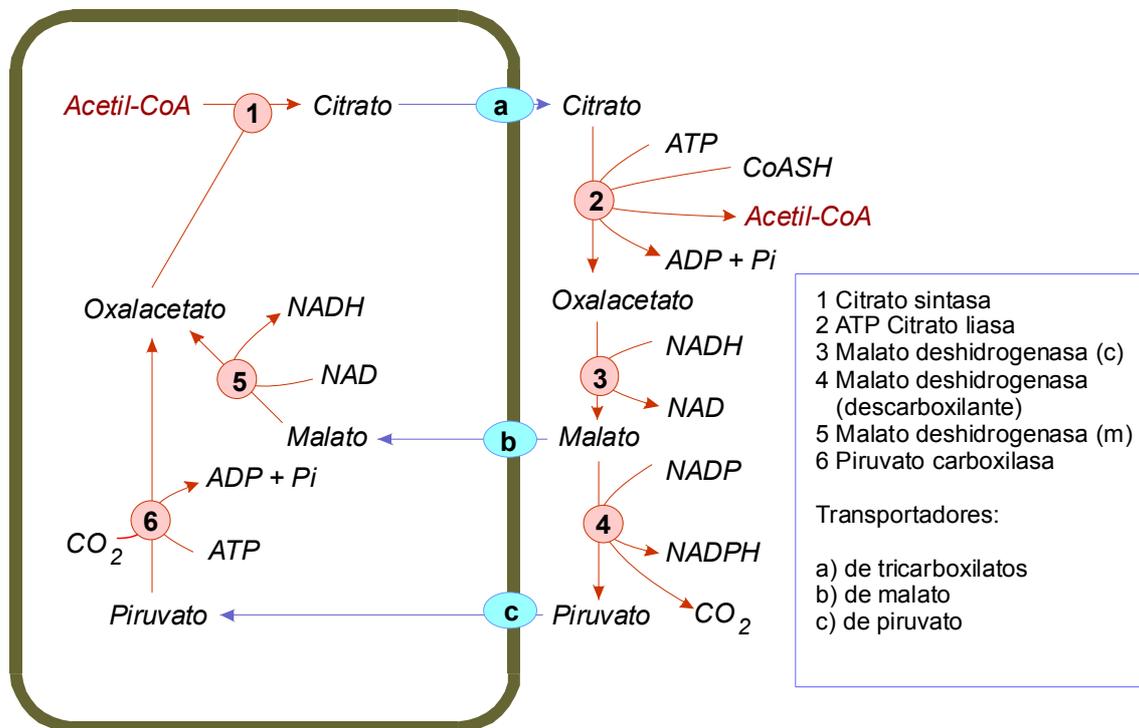


Biosíntesis de los ácidos grasos en mamíferos

versión 2. corregida 4 abril 2005

1) Exportación del acetil-CoA desde la mitocondria al citosol:



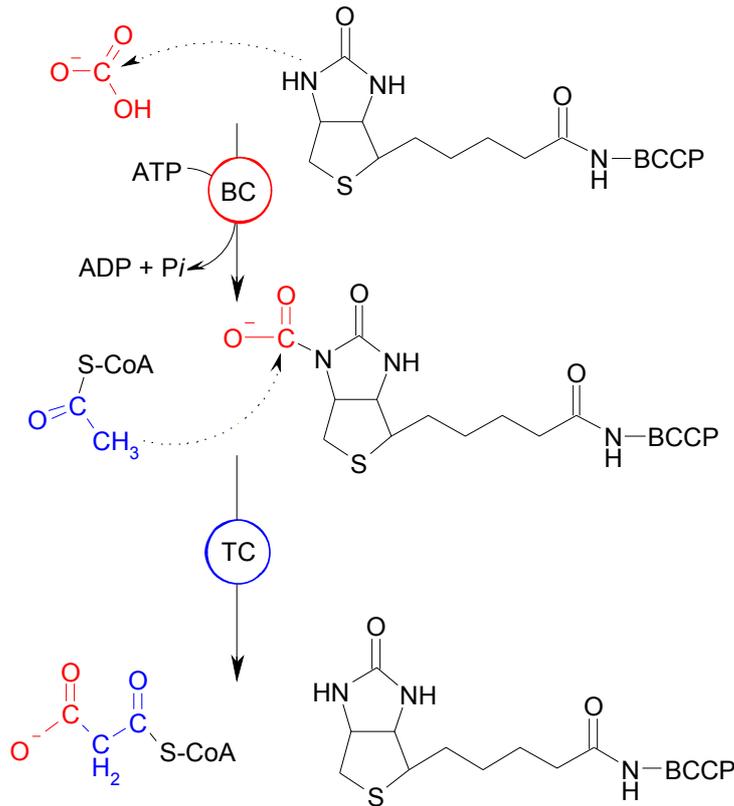
La biosíntesis de ácidos grasos en plantas ocurre en los plastos, no en el citosol, por lo que esta lanzadera actúa en animales y en levaduras. Es necesaria porque el acetil-CoA se produce en la matriz mitocondrial, mientras que la biosíntesis de ácidos grasos es un proceso citosólico.

La enzima malato deshidrogenasa (descarboxilante) proporciona parte del NADPH necesario para la biosíntesis; el resto lo proporciona la fase oxidativa de la ruta de las pentosas.

En animales la mayor parte del acetil-CoA empleado para la síntesis de ácidos grasos proviene de la glucosa. Note que la enzima 3 (malato deshidrogenasa) sirve para reoxidar el NADH producido durante la glucólisis. El sistema está completamente equilibrado: la producción de dos moléculas de acetil-CoA a partir de una de glucosa produce dos moléculas de NADH, que son las dos que se emplean en la parte citosólica de la lanzadera.

Síntesis de ácidos grasos saturados en mamíferos:

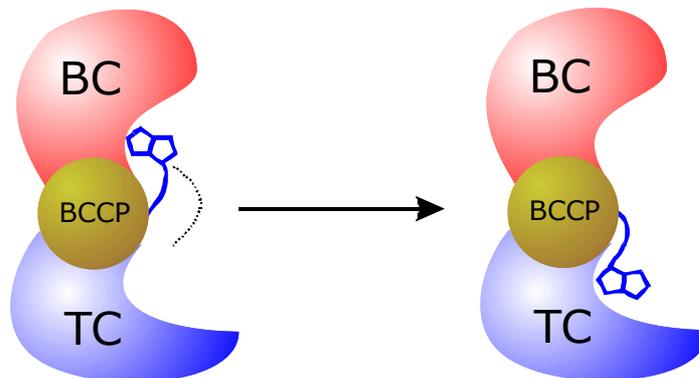
2) Carboxilación del acetil-CoA:



BC: Biotina carboxilasa

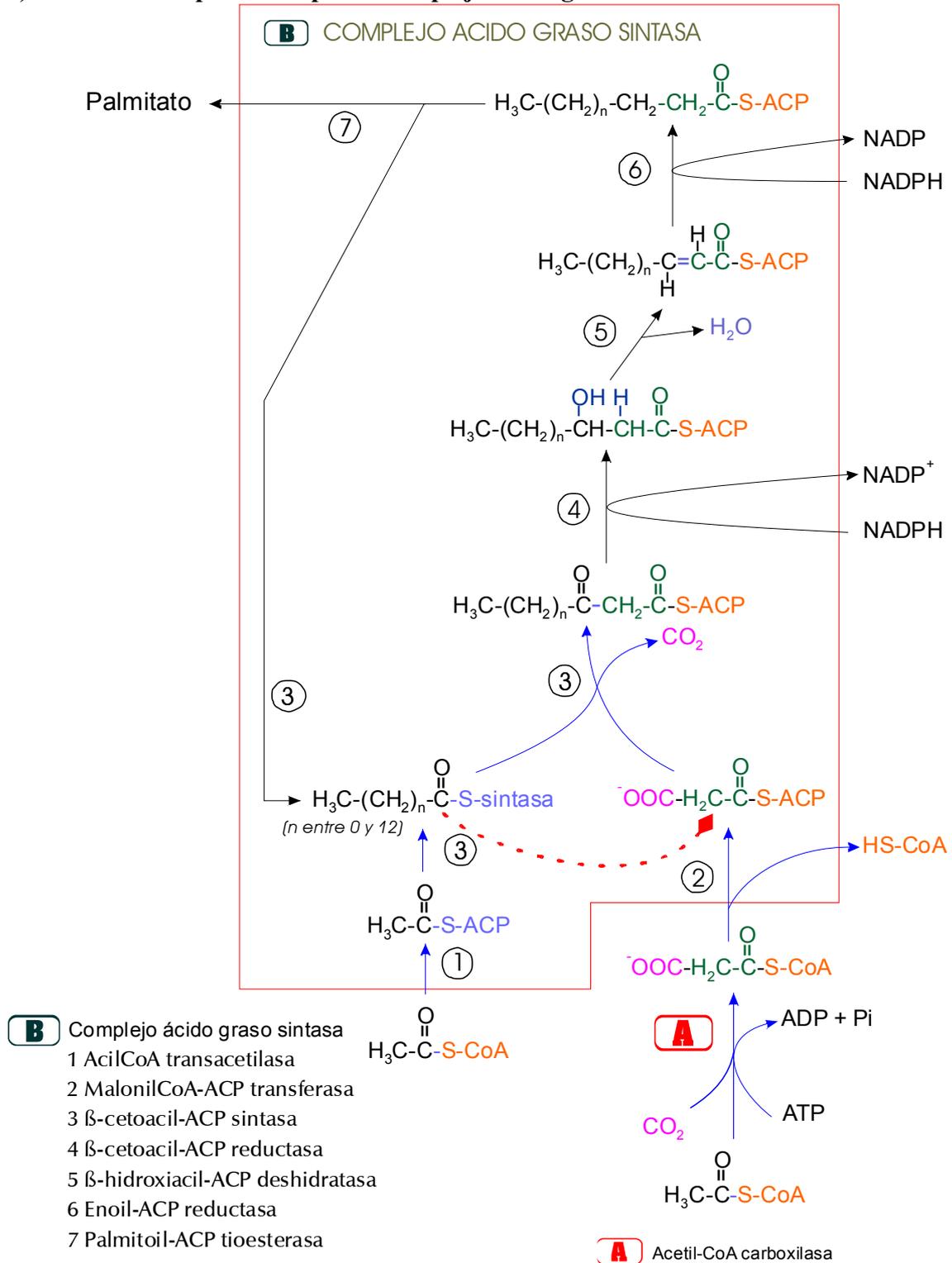
TC: Transcarboxilasa

BCCP: proteína transportadora de carboxibiotina (Biotin Carboxil Carrier Protein)



La biotina se encuentra unida a la proteína BCCP mediante un enlace amida con el grupo amino de la cadena lateral de una Lys. El “brazo” largo y flexible resultante permite el movimiento de la biotina entre los centros activos de las proteína BC y TC. Las enzimas **piruvato carboxilasa** y **propionil-CoA carboxilasa** son otros ejemplos de carboxilasas dependientes de biotina, con una estructura y mecanismo análogos a los de la malonil-CoA carboxilasa.

3) Biosíntesis de palmitato por el complejo ácido graso sintasa:



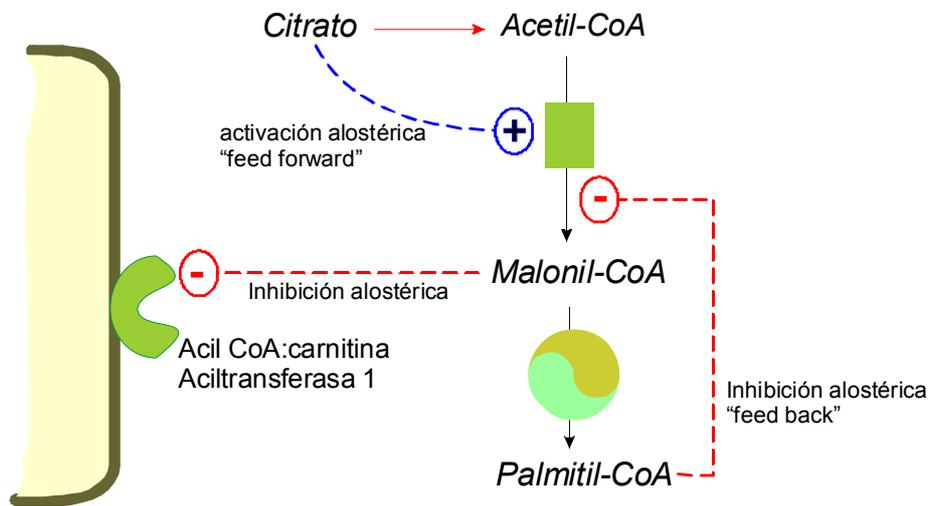
4) Elongación y desaturación para producir los restantes ácidos grasos no esenciales

5) Regulación de la síntesis de ácidos grasos en mamíferos

Hay tres niveles de control:

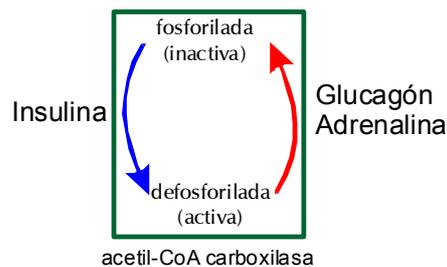
- 1) Dependiente de las concentraciones de metabolitos clave, mediante inhibiciones o activaciones de tipo alostérico
- 2) Dependiente del control hormonal, mediante fosforilación o defosforilación
- 3) A nivel de expresión génica, dependiente de la dieta.

5.1. Puntos de control alostérico:



El punto principal de control es la **acetil-CoA carboxilasa**. El malonil-CoA solo se emplea en la biosíntesis de ácidos grasos, por lo que es lógico que el punto principal de control sea el de su síntesis. Por otra parte, la inhibición alostérica que ejerce el malonil-CoA sobre la **acil-CoA: carnitina aciltransferasa I** impide el paso de los acil-CoA a la mitocondria y su degradación mediante la beta-oxidación, con lo que se evita que los acil-CoA se sinteticen y degraden simultáneamente.

5.2. Regulación hormonal



La insulina y el glucagón actúan induciendo la defosforilación o la fosforilación, respectivamente, de la acetil-CoA carboxilasa mediante sus correspondientes cascadas de señalización dependientes de proteínas quinasas. En resumen, la insulina aumenta la síntesis de ácidos grasos, mientras que el glucagón o la adrenalina inhiben dicha síntesis. La forma fosforilada de la enzima es un protómero inactivo formado por la asociación de 2 cadenas polipeptídicas, mientras que la forma defosforilada es una cadena de 20 a 40 protómeros (ver más adelante)

Como ejercicio, correlacione estos efectos con los que tienen estas hormonas sobre la glucólisis, gluconeogénesis y el metabolismo del glucógeno.

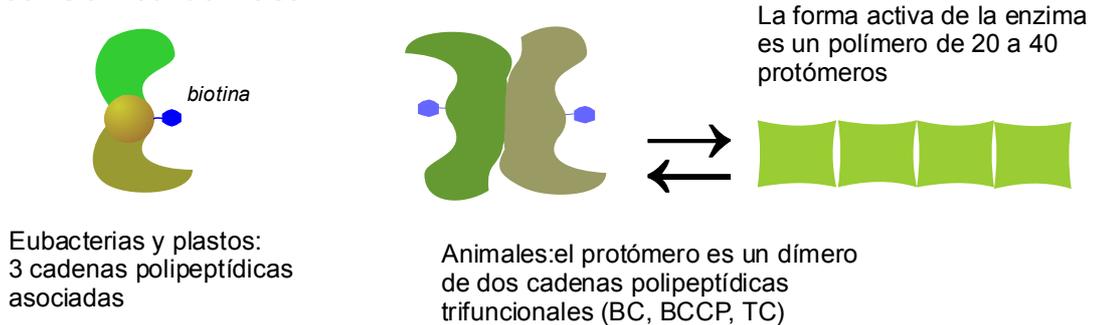
5.3. Control por la dieta

Los ácidos grasos poliénoicos *inhiben* la expresión de los genes de las enzimas lipogénicas hepáticas. Por otra parte, las dietas ricas en hidratos de carbono y bajas en lípidos *inducen* la expresión de estas enzimas, con lo que se favorece la síntesis de lípidos saturados a partir del exceso de hidratos de carbono. No se conocen todavía los mecanismos responsables de estos efectos.

6) Diferencias estructurales en las enzimas responsables de la biosíntesis de ácidos grasos:

Aunque las reacciones de biosíntesis de ácidos grasos son comunes en eubacterias y en los diferentes tipos de eucariotas (Pregunta: ¿cuál puede ser la situación en Arqueas?), las enzimas muestran una interesante variación estructural.

Acetil-CoA carboxilasa



Acido graso sintasa

Bacterias y plastos: 6 enzimas + ACP en un complejo multienzimático

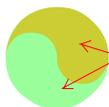
Hongos: 2 cadenas polipeptídicas multifuncionales asociadas

A: ACP, sintasa y β -ceto reductasa

B: dehidrasa, b-hidroxi reductasa, acil-ACP transacilasa y malonil-ACP transacilasa

Liberan palmitil-CoA (no tienen tioesterasa)

Animales: 2 cadenas polipeptídicas (240 kD c/u), cada una con TODAS las actividades enzimáticas, incluyendo tioesterasa, y ACP



Cada subunidad es una cadena polipeptídica con 8 actividades