



Nombre de alumno: Carla Karina Calvo Ortega

Nombre del profesor: María de los Ángeles Venegas Castro

Nombre del trabajo: Rutas metabólicas de los lípidos

Tema: Lípidos

Materia: Bioquímica

Grado: 3º Cuatrimestre

Parcial: 3

Grupo: LNU17EMC0121- A

Comitán de Domínguez, Chiapas, 14 de julio del 2022.

Introducción

Los lípidos son un grupo heterogéneo de sustancias cuya única característica en común es que son hidrofóbicas. De los lípidos es destacable mencionar al grupo de los triacilglicéridos que son fuente de y almacén de energía, La oxidación de los lípidos es de vital importancia, en aquellos mamíferos que puedan almacenar grasa como reservorio. También es importante mencionar los fosfolípidos, esenciales para la formación de membranas celulares, debido a que actúan como constituyentes básicos de las mismas.

✓ Digestión y absorción de los lípidos

Los triacilglicéridos son el mayor componente energético de la dieta humana y de los animales superiores en términos generales. Para que se produzca la asimilación de los lípidos, estos deben ser debidamente hidrolizados por distintas enzimas, hasta formar moléculas de carácter **anfipático**, es decir que tengan una porción con carga eléctrica (negativa o positiva) y otra totalmente sin carga eléctrica, para que estos compuestos puedan atravesar las barreras biológicas del organismo, principalmente el yeyuno. La emulsión de grasas por acción de las sales biliares facilita la digestión por su carácter detergente, las grandes gotas lipídicas de la alimentación las transforma en gotas de menor tamaño, pero mas numerosas. Las sales biliares sintetizan en el hígado y se almacenan en la vesícula biliar hasta su utilización.

✓ Enzimas digestivas y productos que generan

Sobre los **triacilglicéridos** actúa principalmente la **lipasa pancreática**, junto con la colipasa. Estas enzimas hidrolizan dando monoacilglicéridos y dos moléculas de ácidos grasos, estas sustancias son anfipáticas y atraviesan la membrana celular.

Sobre las **fosfolípidos** actúa la **fosfolipasa A2** liberando un acide graso y un acil lisofosfolípido.

Sobre **los ésteres de colesterol**, interviene el **colesterol esterasa** rindiendo colesterol y dos grasos. Los lípidos no pueden viajar solos, tiene que unirse a una apoproteína formando las llamadas **lipoproteínas**. En el intestino la lipoproteína principal es el **quilomicrón**.

✓ Lipoproteínas

Las lipoproteínas son unas estructuras complejas que sirven para transportar los lípidos por el organismo, a nivel sanguíneo y linfático. La disposición típica de una lipoproteína: formada por capa externa constituida por fosfolípidos, una

apoproteínas y colesterol libre, de naturaleza anfipática, mientras que en el interior se acumulan los triacilglicéridos y el colesterol esterificado, compuestos totalmente hidrofóbicos. Los quilomicrones son vertidos a la linfa y, vía linfática, son transportados hasta la sangre, de tal forma que llegan primero a los tejidos periféricos y posteriormente al hígado. Las grasas se almacenan en los tejidos periféricos, preferentemente en el **músculo** y en el **tejido adiposo**.

Existen diversos tipos de lipoproteínas: **quilomicrones (QM)**, **VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad)**, **IDL (lipoproteínas de densidad intermedia)**, **LDL (lipoproteínas de baja densidad)**, **HDL (lipoproteínas de alta densidad)**.

En los capilares de estos tejidos la enzima **lipoproteína lipasa plasmática** ataca a los triacilglicéridos hidrolizándolos a glicerol y ácidos grasos, que son asimilados por las células tisulares, principalmente adipocitos y miocitos, gracias a que reconocen a la **apo C-II**, típica de los QM y las VLDL.

Los QM transportan fundamentalmente los triacilglicéridos exógenos, mientras que las VLDL transportan triacilglicéridos endógenos.

El glicerol y los ácidos grasos entran por difusión simple a la célula. Los restos de los quilomicrones que quedan tras la actuación de la lipoproteína lipasa plasmática se conocen como **quilomicrones remanentes**, pobres en triacilglicéridos, pero no en fosfolípidos y apoproteínas; estos restos son retirados por el hígado, suministrándose así los fosfolípidos, colesterol, ácidos grasos y aminoácidos al tejido hepático.

La actuación de la lipoproteína lipasa sobre las VLDL genera las IDL, o VLDL remanentes, que son ricas en colesterol. Estas IDL se pueden enriquecer más en colesterol por la acción de la **proteína transportadora de colesterol esterificado (CETP)** que actúa a nivel sanguíneo, provocando que las IDL se transformen en LDL, que son una forma de transporte de colesterol a los tejidos. Las LDL son retiradas por las células de los tejidos periféricos a través de transportadores específicos que reconocen apoB-100, apoproteínas constitutivas de las LDL, las células incorporan la lipoproteína entera por un proceso de endocitosis mediado por un receptor dependiente de clatrina, las HDL origen principalmente hepático sirven para recoger el exceso de colesterol depositado en los tejidos periféricos y transportarlo al hígado.

Hay que destacar que las HDL tienen un papel importante en la esterificación del colesterol catalizada por la enzima **lecitina colesterol aciltransferasa (LCAT)**, que esterifica el colesterol que las HDL han recogido con ácidos grasos procedentes de los fosfolípidos presentes en los quilomicrones y las VLDL principalmente.

✓ **Metabolismo de ácidos grasos**

El metabolismo de ácidos grasos se divide en 2 vías, catabólicas y anabólicas. Las rutas catabólicas de los ácidos grasos consisten en la degradación de estos y las anabólicas, consisten en la génesis de estos. También el metabolismo de lípidos incluye la formación y degradación de los cuerpos cetónicos.

Las rutas catabólicas son las siguientes:

- Lipólisis.
- Beta oxidación.
- Alfa oxidación.
- Degradación de fosfoglicéridos.
- Degradación de esfingolípidos.

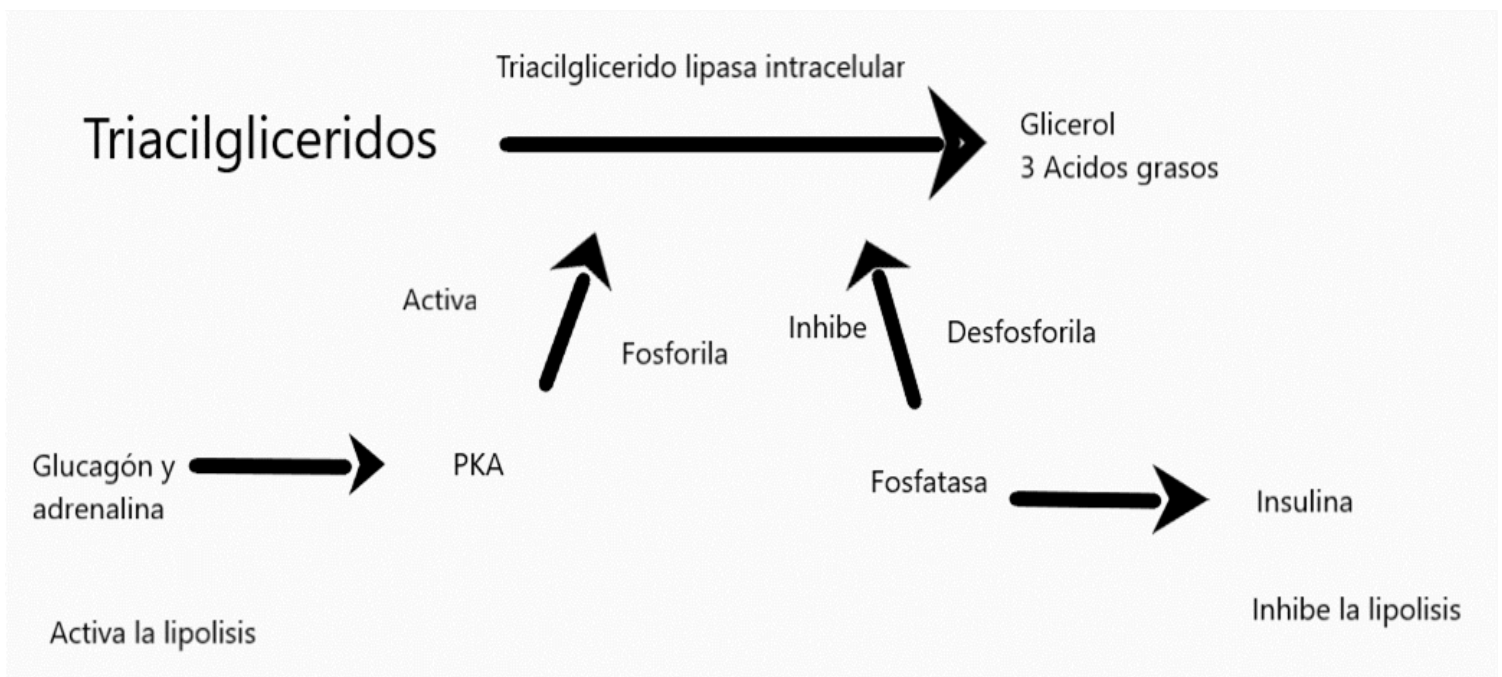
Las rutas anabólicas son las mostradas a continuación:

- Ácido graso sintasa.
- Biosíntesis de acilglicéridos.
- Síntesis de los fosfoglicéridos.
- Síntesis de esfingolípidos.
- Síntesis de colesterol.

Lipólisis

La lipólisis es el mecanismo de movilización de los lípidos que se encuentran almacenados como reservorio de energía. Esta movilización sucede cuando hay una deficiencia del aporte energético o cuando se ayuna. Estos lípidos acumulados en forma de triacilglicéridos se encuentran en forma anhidra, como gotitas de grasa, en el citoplasma de las células adiposas. El primer paso para su catabolismo es la hidrólisis, por medio del **triglicérido lipasa intracelular**, que origina como productos los componentes de los triacilglicéridos: glicerol y tres ácidos grasos. La enzima triglicérido lipasa actúa bajo una estrecha regulación hormonal: el **glucagón** y la **adrenalina**, la potencian su actividad, favoreciendo la lipólisis al fosforilar al triglicérido lipasa a través de la proteína quinasa A dependiente de AMPC; mientras que la **insulina**, al potenciar una fosfatasa que desfosforila la lipoproteína lipasa, bloquea la lipólisis.

Los ácidos grasos salen del adipocito y se unen en la sangre a la albumina. La albumina también se conoce como VHDL, lipoproteína de muy alta densidad, transporta típicamente entre dos y cuatro moléculas de ácidos grasos si bien puede llegar a transportar hasta seis. La albumina transporta los ácidos grasos al hígado, musculo cardiaco y musculo esquelético. Los fosfolípidos que son componentes de la membrana celular son una fuente importante de ácidos grasos. El glicerol también sale a la sangre por que el adipocito no los puede metabolizar por falta de glicerol quinasa, por eso son llevados al hígado, donde se convierte en dihidroxiacetona fosfato gracias al **glicerol quinasa**, y el **glicerol 3 fosfato deshidrogenasa**. La dihidroxiacetona fosfato suele entrar en la gluconeogénesis a nivel hepático, aunque también puede seguir la vía glucolítica para producir energía cuando la adrenalina y el glucagón son altos.



Beta oxidación

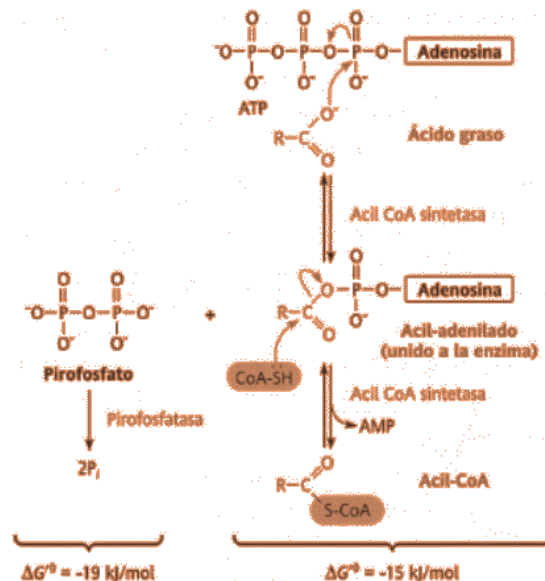
Esta ruta fue postulada por Knoop en 1904 y confirmada por Leloir, Lehninger y Lynen. En la oxidación se producen sucesivas oxidaciones en el carbono beta que van separando fragmentos de dos carbonos en forma de acetil-CoA, que se incorporarán después al ciclo de Krebs. La beta oxidación tiene lugar en la **matriz mitocondrial**.

Se puede dividir la oxidación de los ácidos grasos en tres fases: la primera fase implica la activación del ácido graso esterificándose con el CoA y a expensas del ATP, la segunda fase supone la entrada a la mitocondria, gracias a un transporte mediado por carnitina; y la tercera fase será la oxidación propiamente dicha, degradándose el ácido graso a moléculas de acetil-CoA.

La forma activada de los ácidos grasos es en forma de éster tiólico con la CoA o acil CoA (un ácido graso más una CoA). Esta transformación está catalizada por la acil-CoA sintetasa:

Se da en varios pasos:

- 1.- La adenilación del ácido graso (pegar una adenosina de una ATP) formando acil adenilato y pirofosfato.
- 2.- La CoA se transfiere a la acil adenilato liberando AMP cíclico y acil CoA.
3. También se da la hidrólisis del pirofosfato por la pirofosfatasa.

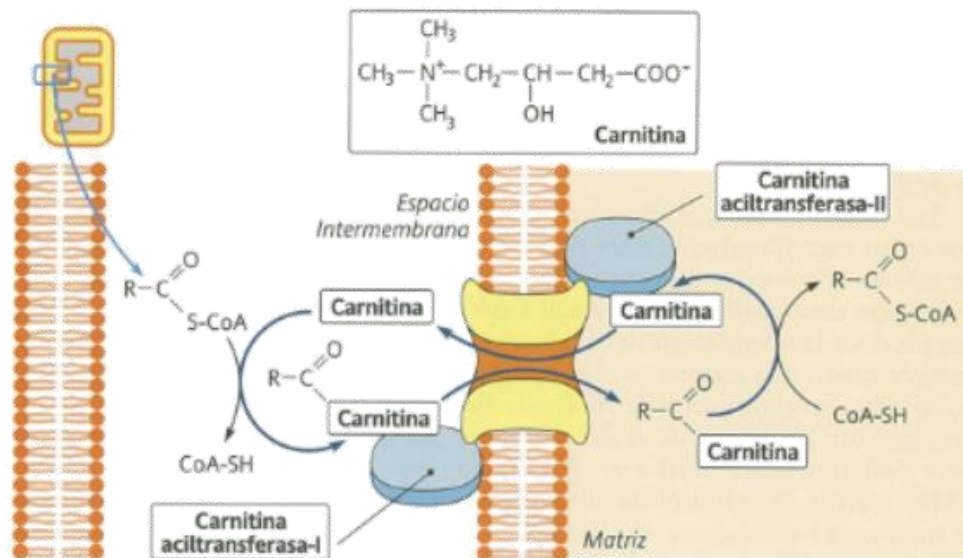


Hay 2 ubicaciones para la Acil CoA sintetasa, el retículo endoplasmático y la mitocondria:

- ✓ Si usamos la del retículo endoplasmático es para la síntesis de lípidos.
- ✓ Si usamos la enzima de la mitocondria es para beta oxidación.

En la mitocondria el acil coa no puede entrar por lo cual se necesita una lanzadera, el ácido graso se transfiere a un transportador denominado **carnitina** para formar un intermediario, acil carnitina, gracias a la acción de la **carnitina acil transferasa-1**. La acil carnitina puede atravesar las membranas mitocondriales debido a la presencia de un transportador específico: **carnitina acil-carnitina translocasa**, que se localiza en la membrana interna mitocondrial. Ya en la matriz, el ácido graso es cedido a una molécula de CoA, es una reacción catalizada por la **carnitina acil transferasa-II**, quedando la carnitina disponible nuevamente para salir al espacio intermembrana e introducir nuevos ácidos grasos al interior de la mitocondria.

La relación existente entre el CoA libre y la acil-CoA o acetil CoA sirve como indicador del nivel energético de la mitocondria permiten un mejor control del gasto metabólico.



Ya que esta la acil coa dentro de la mitocondria pasamos a la beta oxidación, es esencial convertir un acil coa en un **acetil coa** que pueda entrar al ciclo de Krebs y eso se logra mediante los siguientes pasos de la beta oxidación:

1. Deshidrogenación:

Sustrato: Acil CoA+FAD

Producto: enoil-CoA FADH2

Enzima: Acil CoA deshidrogenasa

Acción: introduce un doble enlace trans (entre carbono alfa y beta)y obtiene poder reductor en forma de FADH2.

2. Hidratación:

Sustrato: enoil-CoA+H₂O

Producto: hidroxiacil CoA

Enzima: enoil-CoA hidratasa

Acción: introduce H₂O a la enoil CoA, el grupo OH al carbono beta y el H al carbono alfa

3. Deshidrogenación:

Sustrato: hidroxiacil CoA NAD⁺

Producto: cetoacil CoA+NADH

Enzima: hidroxiacil CoA deshidrogenasa

Acción: se oxida el grupo hidroxilo del carbono beta a un grupo ceto. Se reduce una molécula de NAD⁺ a NADH

4. Ruptura tiólica:

Sustrato: cetoacil CoA+ CoASH

Producto: acetil CoA+ Acil CoA (acortado en 2 C)

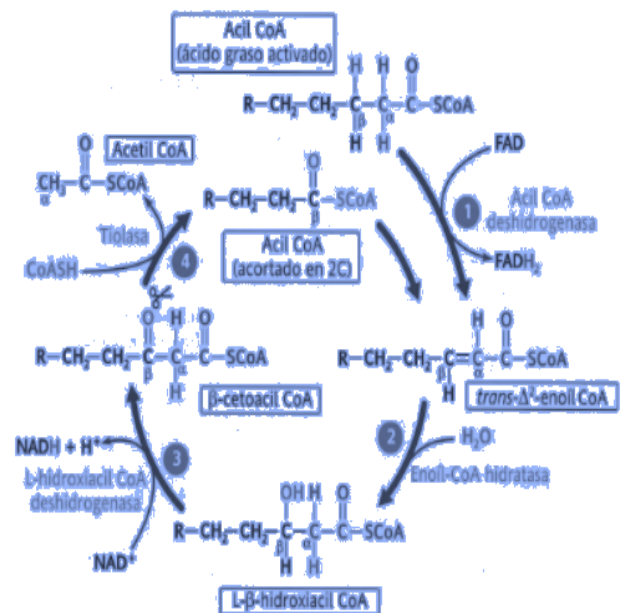
Enzima: Tiolasa

Acción: se introduce una CoA libre al cetoacil CoA para formar una Acetil CoA para el ciclo de Krebs y un Acil CoA acortado en 2 carbonos para repetir el ciclo de la beta oxidación.

En la beta oxidación todos los productos se pueden usar como fuente de energía, por cada vuelta se genera

- ✓ 1 Acetil CoA
- ✓ 1 NADH
- ✓ 1 FADH₂

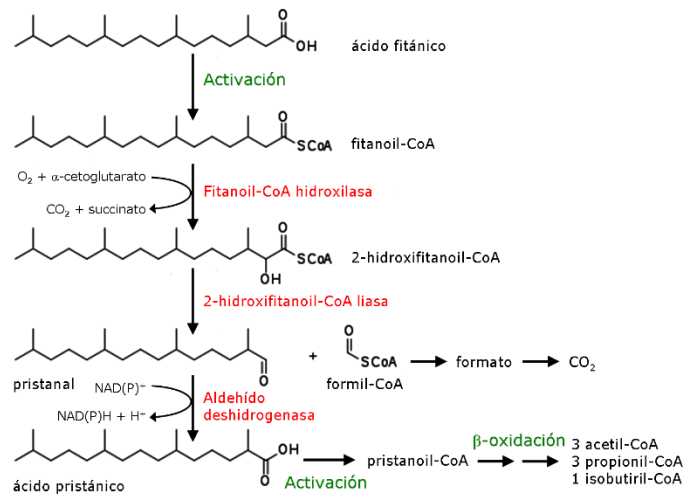
Además, en la última vuelta se genera 2 Acetil Coa.



- ✓ Degradación de ácidos grasos insaturados o de cadena impar

🌈 Ácidos grasos insaturados:

Los ácidos grasos que entran en la beta oxidación son los que tienen su enlace doble entre el carbono alfa y beta y de configuración trans, pero existen ácidos grasos con configuración cis y con enlaces doble entre el carbono beta y gamma, donde la primera deshidrogenación no es posible. Para poder degradarlos necesitamos otras dos enzimas, la enoil CoA isomerasa y la 2.4 dienoil CoA reductasa enzimas que colocan el doble enlace en la posición adecuada para que puedan actuar la enoil CoA hidratasa y pueda continuar la oxidación.



🌈 Ácidos grasos de cadena impar

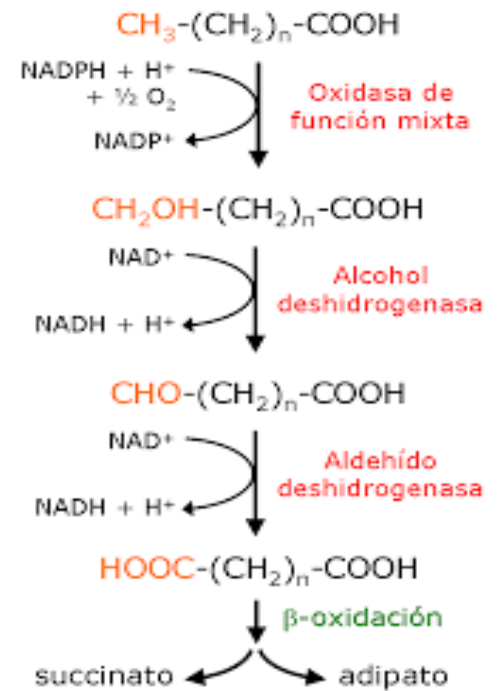
Se degradan por beta oxidación con la diferencia de que al final nos queda además de un acetil CoA una molécula de propionil CoA, la propionil CoA se carboxila (se le agrega un carbono) para formar D metilmalonil CoA gastando ATP, a la D metilmalonil CoA la pasamos por la metilmalonil CoA epimerasa y forma L metilmalonil CoA que con succinil CoA mutasa forma succinil CoA que puede meterse al ciclo de Krebs. La enzima metilmalonil CoA mutasa requiere cofactor adenosil cobalamina un derivado de la vitamina B12.

- ✓ Oxidaciones secundarias (alfa y omega oxidación)

En los peroxisomas se origina una variante de la acil coa deshidrogenasa, transfiere los electrones al oxígeno formando peróxido de hidrógeno, empleando en estos orgánulos como agente oxidante y para facilitar su actividad degradativa. Esta b-oxidación presenta especificidad por ácidos grasos de cadena larga.

Cuando se produce la hidroxilación del carbono alfa seguida de oxidación a carbonilo y de la descarboxilación del c-1 en forma de CO₂, se habla de la **alfa oxidación**. Dicha ruta es importante en la oxidación de ácidos grasos metilados, como el ácido fitánico. El déficit de esta vía produce la enfermedad de Refsum, trastorno neurológico congénito muy grave.

Cuando se produce la hidroxilación del último carbono, seguida de la oxidación secuencial a aldehído y a carboxilo. Se habla de **omega-oxidación**. Por esta ruta se forman ácidos dicarboxílicos que pueden entrar en la B-oxidación por ambos lados, degradándose más rápidamente.



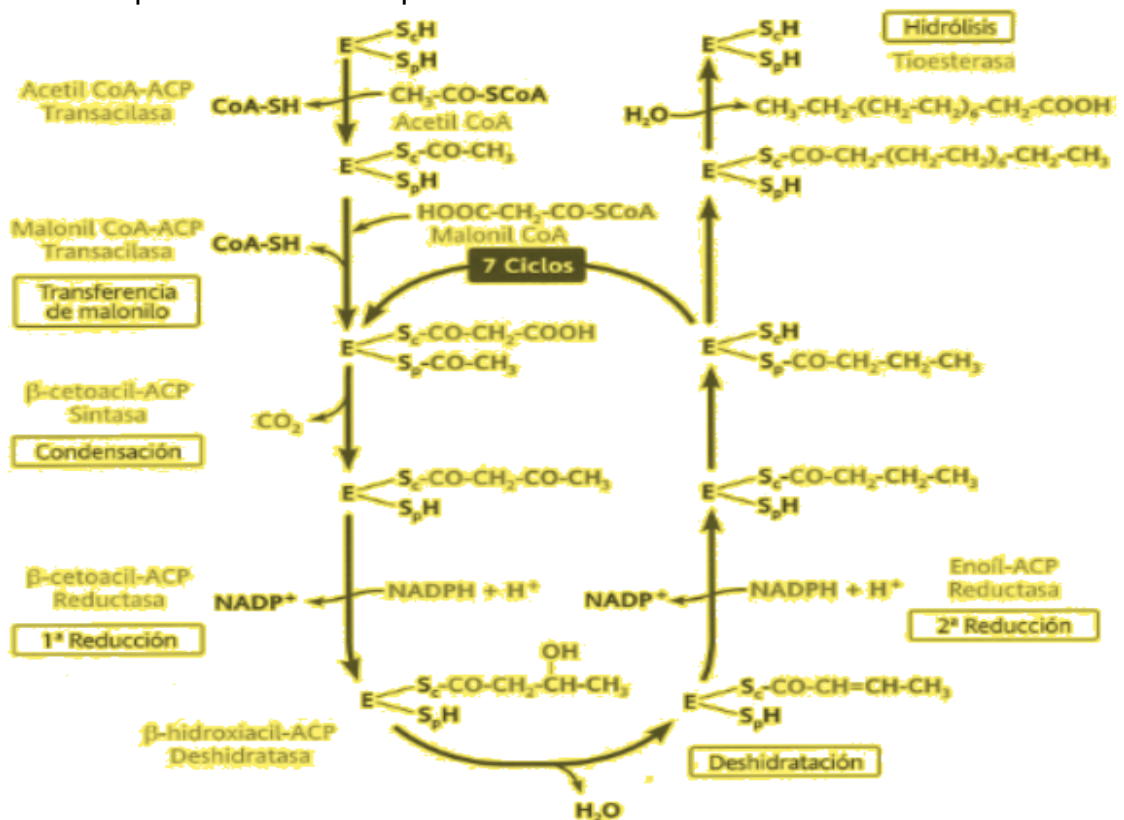
Ácido graso sintasa

El precursor inmediato de las unidades de dos carbonos que entran en la síntesis de ácidos grasos es el malonil CoA. Para proceder a la síntesis de ácidos grasos se requiere disponibilidad de poder reductor, NADPH+H+, que se obtiene de la ruta de las pentosas-fosfato y de la actuación de la enzima málica. Como las moléculas de acetil-Coa no pueden atravesar las membranas de la mitocondria, recurren a un transporte con citrato y piruvato como vía de salida, transporte conocido como ciclo del piruvato-citrato. El acetil CoA se puede convertir en malonil CoA por acción de la enzima acetil CoA carboxilasa que introduce un CO₂ y utiliza un ATP y tiene como cofactor a la biotina.

Esta enzima, **el acetil CoA carboxilasa** es el paso clave de la regulación.

Enzima	Activa biosíntesis de lípidos	Inhibe la biosíntesis de lípidos
Acetil CoA carboxilasa	Insulina: desfosforila la enzima Citrato	Glucagón: fosforila la enzima Malonil CoA y Palmitoil CoA: regulación por retroalimentación negativa

1. Para la síntesis de ácidos grasos interviene el complejo multienzimático **ácido graso sintasa** que forma un ácido graso a partir de malonil CoA, NADPH+H y una molécula de acetil coa. Este complejo crea al mismo ácido graso siempre, ácido palmítico, que se transforma en cualquier otro ácido graso, gracias a enzimas del tipo **enlongasa** (alargan la cadena) y **desaturasas** (que ponen dobles enlaces). En la síntesis de ácidos grasos el transportador de grupo acetil es la ACP en vez de la CoA. La ACP significa proteína portadora de grupos acilo.
2. A continuación, se mencionarán los pasos que realiza el complejo ácido graso sintasa:
3. Inicia con la transferencia del grupo acilo al brazo de oscilación de fosfopanteteína de la ACP (SH central).
4. El grupo acetilo se transfiere al grupo SH de la cisteína de la B-cetoacetil-ACP-sintasa (SH periférico).
5. Este grupo acetilo se une a un nuevo acetilo que viene de la malonil-CoA formando un ácido graso de 2 carbonos con el carbono beta oxidado (forma ceto), la unión requiere de la descarboxilación de la malonil-CoA.
6. El grupo ceto se reduce a un alcohol, reacción donde se consume un NADPH+H+.
7. Se elimina una molécula de agua formando un doble enlace entre el carbono alfa y beta.
8. Se satura el doble enlace por una reducción se consume otro NADPH+H+.
9. El grupo butarilo formado en el paso anterior se pasa al grupo tiol periférico (Sph).
10. Entonces puede iniciarse un nuevo ciclo con la transferencia de otro malonil-CoA al brazo de fosfopanteteína (Sch).
11. Tras 7 ciclos se forma un ácido graso palmítico.
12. El ácido palmítico se libera por acción de una tioesterasa.



Hay que resaltar el hecho de que las células de mamífero no tienen desaturasas que introduzcan dobles enlaces por encima de la posición nueve, es decir, desaturasas 12 y A 15 esas desaturasas son típicas de plantas.

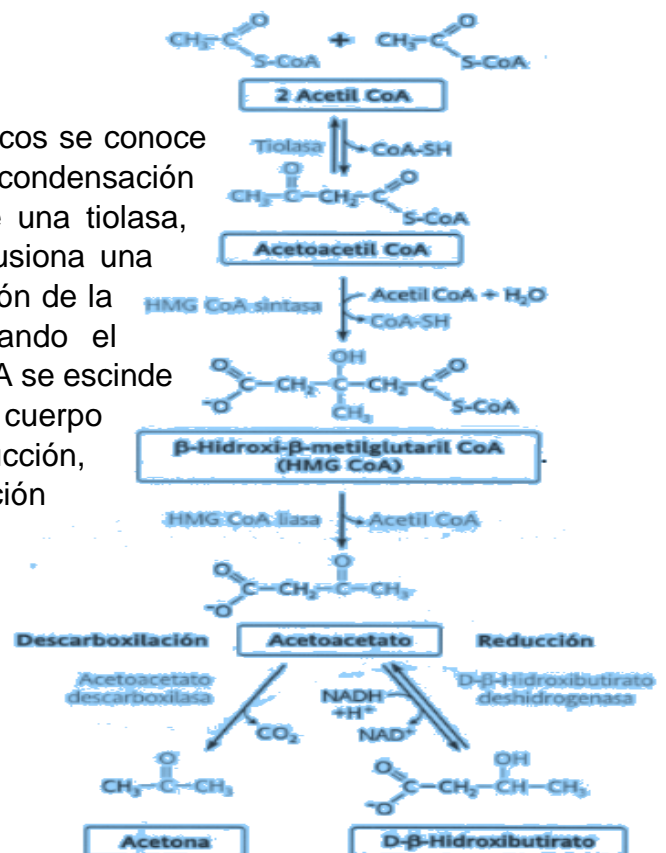
También hay que destacar que las elongasas mitocondriales realizan la ruta inversa de la oxidación consumiendo como poder reductor $\text{ADPH} + \text{H}^+$ y que las elongasas del RE liso realizan el mismo mecanismo que el ácido graso sintasa utilizando la CoA transportadora de acilos en vez de la ACP.

Cuerpos cetónicos

Los cuerpos cetónicos, acetoacetato, hidroxibutirato y acetona, son sustancias que se producen a partir de acetil CoA en las mitocondrias del tejido hepático, cuando la velocidad de la β -oxidación supera a la velocidad de oxidación del acetil CoA en el ciclo de Krebs, por ejemplo, en situaciones de ayuno. Estos compuestos, que se pueden distribuir a través del sistema circulatorio por todos los tejidos, sirven como fuente de energía para el corazón, el músculo y otros tejidos. Así, favorecen un ahorro de glucosa, glucosa que es fundamental para otra serie de tejidos que dependen más estrechamente de este hidrato de carbono para obtener energía como, por ejemplo, el cerebro y los glóbulos rojos. Incluso si se produce un ayuno muy prolongado pueden ser utilizados por el cerebro como fuente de energía alternativa a la glucosa.

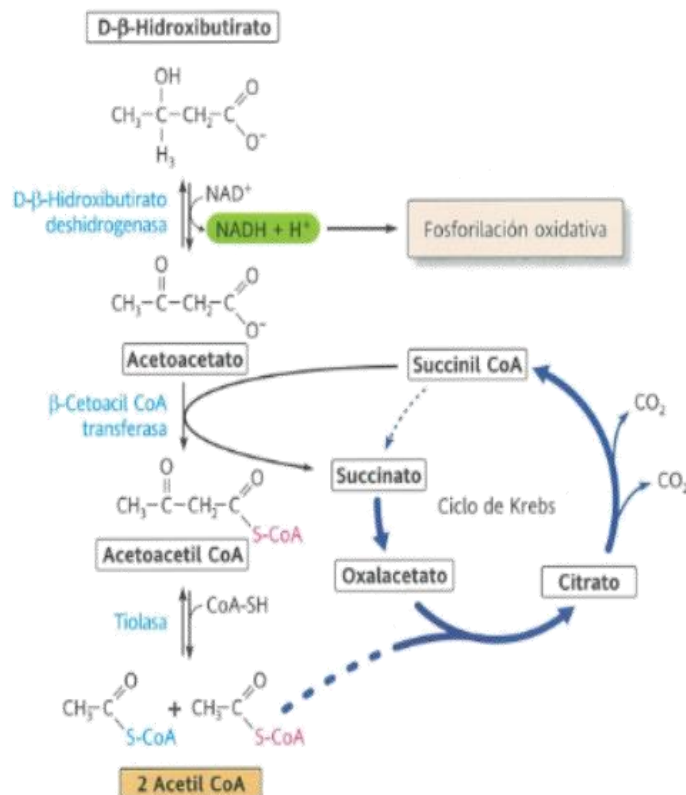
✓ Cetogénesis

El proceso de la creación de los cuerpos cetónicos se conoce como cetogénesis. Básicamente consiste en la condensación de dos moléculas de acetil coa por acción de una tiolasa, formando el acetoacetil-CoA. Después se fusiona una nueva molécula de acetil-CoA, gracias a la acción de la enzima hidroximetilglutaril-CoA sintasa originando el hidroximetilglutaril-CoA. El hidroximetilglutaril-CoA se escinde en acetil-CoA y en acetoacetato el primer cuerpo cetónico que existen en el organismo, por reducción, se origina el hidroxibutirato, en una reacción catalizada por la hidroxibutirato deshidrogenasa. Por descarboxilación del acetoacetato se forma la acetona; la acetona pierde capacidad energética y va a rendir menos ATP que el hidroxibutirato y el acetoacetato.



✓ Uso de cuerpos cetónicos

Los cuerpos cetónicos se utilizan para producir moléculas de acetil-CoA, hidroxibutirato se oxida a acetoacetato, originando NADH+H+. El acetoacetato se unirá a CoA formando, gracias a la enzima cetoacil-CoA transferasa, a una molécula de acetoacil-CoA. La escisión del acetoacil-CoA por una tiolasa rendirá dos moléculas de acetil-CoA. La acetona suele aprovechar transformándose en láctico via formación de propandiol o se puede romper originando ácido fórmico y ácido acético. Ciertos tejidos como el músculo cardiaco y el esquelético, comienzan a usar como principal



fuerza de energía a los ácidos grasos procedentes de la lipólisis del tejido adiposo. Estos ácidos grasos también los emplea el hígado para realizar la β oxidación, obtener gran cantidad de moléculas de acetil-CoA y con ellas generar los cuerpos cetónicos. Cuando el proceso de inanición o ayuno es muy prolongado la gran mayoría de los tejidos pasa a alimentarse de ácidos grasos y cuerpos cetónicos.

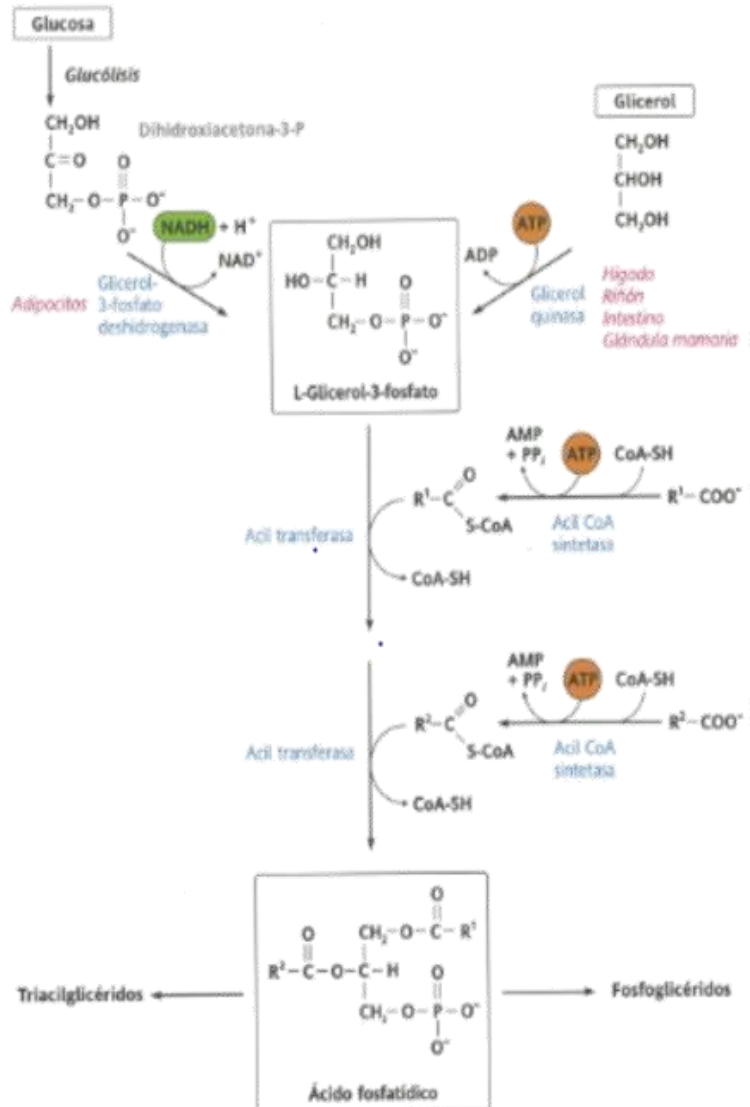
Un incremento importante de los niveles de los cuerpos cetónicos en sangre puede originar lo que se conoce como cetoacidosis. Algunos síntomas de este trastorno son náuseas, vómitos, dolor abdominal, respiración rápida y, en casos graves, pérdida de conciencia. La cetoacidosis más conocida es la cetoacidosis diabética. Son generados por una deficiencia absoluta o relativa de insulina, amplificadas por un incremento en los niveles de las hormonas antiinsulina, principalmente glucagón y cortisol.

✓ Síntesis de acilglicéridos

La síntesis de los triacilglicéridos, que tiene lugar en el retículo endoplásmico liso (REL) de células adiposas y hepáticas, se origina mediante la esterificación secuencial de una molécula de glicerol-3-fosfato con tres moléculas acil-CoA. Requiere la formación previa de un fosfolípido intermediario el ácido fosfatídico, el proceso de formación de este intermediario se puede dividir en diversas etapas:

- ✚ Síntesis de glicerol-3-fosfato: a partir de glicerol por la acción de la glicerol quinasa (principalmente en hígado y riñón) o mediante la reducción de la dihidroxiacetona fosfato a glicerol-3-fosfato por catálisis de la glicerol-3 fosfato deshidrogenasa, reacción típica de los adipocitos.
- ✚ Activación de los ácidos grasos, por efecto de la acil-CoA sintetasa, tal como se describió en la activación de los ácidos grasos durante la B-oxidación
- ✚ Transferencia de los ácidos grasos activados para originar el ácido fosfatídico, gracias a la actuación de acil transferasas que transfieren los ácidos grasos de las moléculas de acil-CoA a las posiciones 1 y 2 del glicerol-3 fosfato.

Este ácido fosfatídico sirve para formar fosfoglicéridos y triacilglicéridos, el ácido fosfatídico debe de desprenderse del grupo fosfato presente en la posición 3, proceso que ocurre gracias a la acción de una fosfatasa. El ácido fosfatídico fosfatasa deja un diacilglicerol.



Síntesis y degradación de los fosfoglicéridos y los esfingolípidos

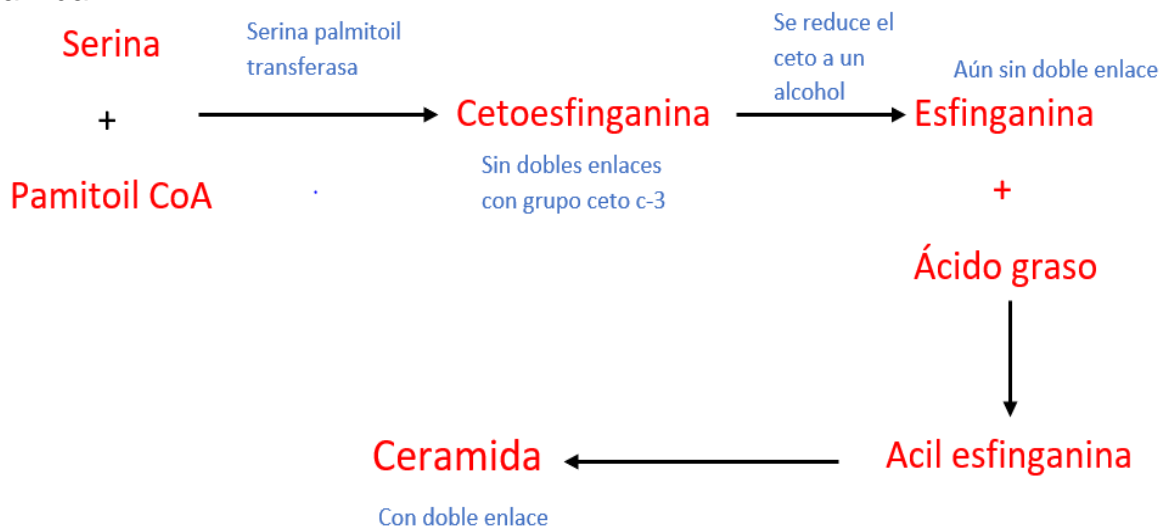
✓ Síntesis

La síntesis de estos lípidos tiene lugar en el retículo endoplásmico liso, la diferencia fundamental entre los distintos fosfoacilglicéridos es la estructura química de su cabeza polar, por lo que la clave del proceso es la adición de las distintas cabezas polares. Esta adición se puede realizar mediante dos mecanismos distintos.

El primer mecanismo consiste en la activación del ácido fosfatídico mediante la creación del diacilglicerol activado mediante el nucleótido difosfato CDP (CDP-diacilglicerol), este intermediario reacciona con un alcohol formando el fosfolípido, el cdp transporta la parte diacilglicerol.

En el segundo mecanismo, lo que se activa mediante CDP es el alcohol (CDP-alcohol) y así se une al ácido fosfatídico para originar el fosfolípido, el CDP transporta cabeza polar, como la etanolamina. En los casos se libera CMP.

Para la formación de esfingolípidos lo primero es la construcción de la larga cadena de la esfingosina, a partir de serina y palmitoil CoA, gracias a la actuación de la serina palmitoil transferasa Produciendo Cetoesfinganina que se difiere de tretingosina por carecer de doble enlace y tener un grupo ceto en C3. El ceto se reduce a alcohol formando la esfinganina, aun sin doble enlace. Al unirse un ácido graso se forma acil esfinganina que al tener doble enlace se transforma en la ceramida.



Esta molécula de ceramida es la base de los demás esfingolípidos. Así, los fosfoesfingolípidos como la esfingomielina, se originan por transferencia de la cabeza fosfolípida desde la fosfatidocolina hasta la ceramida, mientras que los glucosfingolípidos se originan por transferencia secuencial de diversos monosacáridos, a través de glucosil transferasas específicas.

✓ Degradación

En la degradación de los fosfoacilglicéridos intervienen principalmente cuatro enzimas:

- La fosfolipasa A1, que hidroliza el enlace éster entre el glicerol y el ácido graso en posición 1.
- La fosfolipasa A2, que hidroliza el enlace éster entre el glicerol y el ácido graso en posición 2.
- La fosfolipasa C, que hidroliza el enlace éster entre el glicerol y el grupo fosfato en posición 3.
- Finalmente, la fosfolipasa D, que hidroliza el enlace éster entre el fosfato y la cabeza polar.

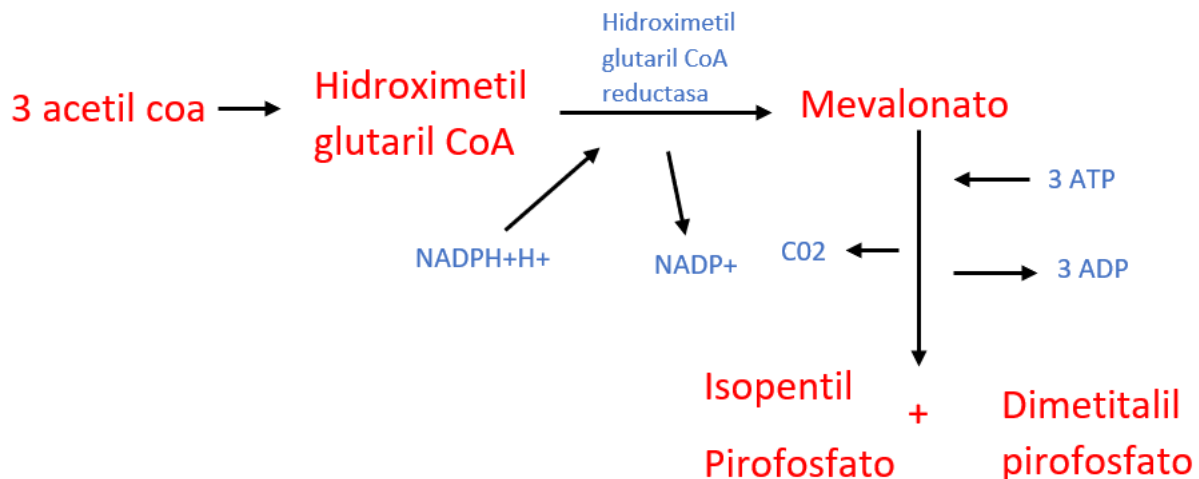
Síntesis del colesterol

La síntesis de colesterol tiene lugar en el citoplasma a partir de moléculas de acetil-CoA, y se puede dividir en tres fases:

- Primera etapa: **síntesis de los isoprenos activados a partir de acetil-CoA.**

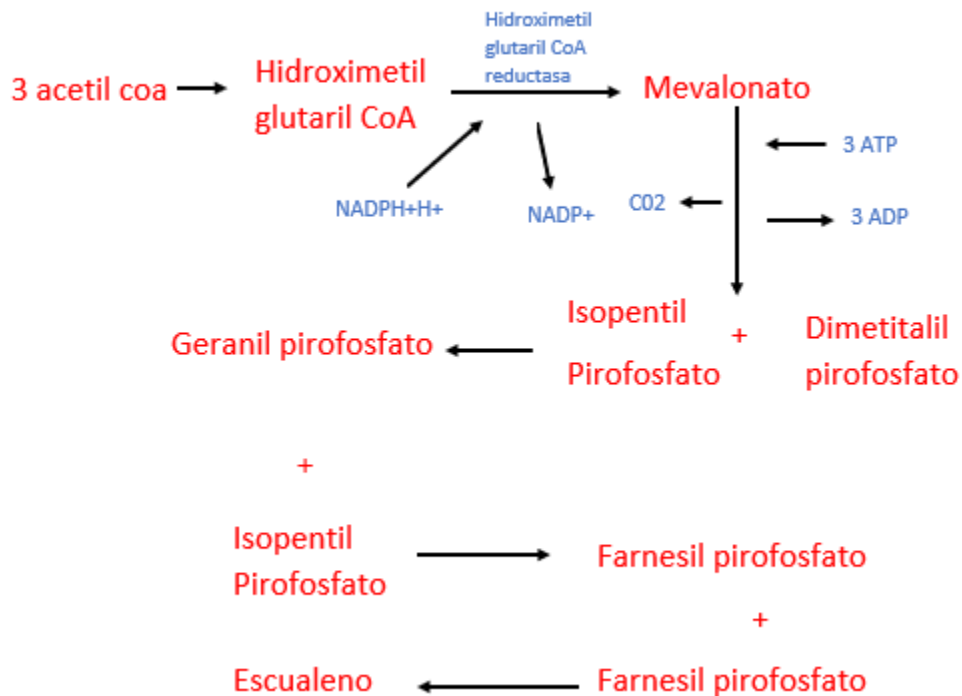
A partir de tres moléculas de acetil-CoA se obtiene una molécula de hidroximetilglutaril-CoA -el grupo carboxilo del HMG, que está formando un tioéster con la coenzima A, se reduce a aldehído y después a un alcohol Usando NADPH y originando el mevalonato. La reacción de reducción está catalizada por la HMG-CoA reductasa y es la etapa limitante de la síntesis del colesterol.

El mevalonato es activado hasta dar los isoprenos activados, isopentil pirofosfato y dimetitalil pirofosfato, paso que implica la descarboxilación del grupo ácido del mevalonato y el gasto de tres moléculas de ATP, dos para la formación del pirofosfato y una tercera para favorecer la descarboxilación del ácido.



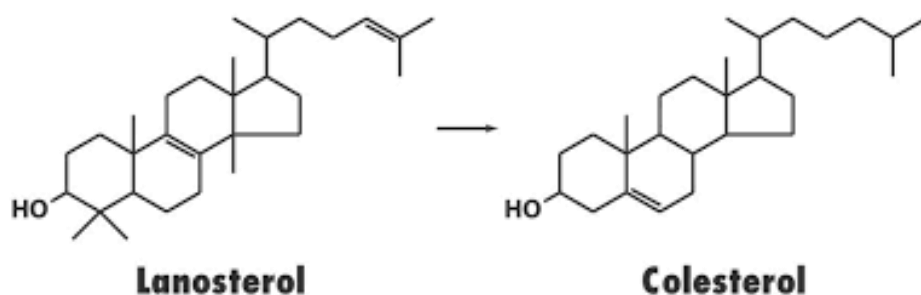
- Segunda etapa: **condensación de 6 moléculas de isopreno activados para formar escualeno (C30).**

A partir de la condensación de una molécula de isopentil pirofosfato y otra dimerilalil pirofosfato se origina el geranil pirofosfato, el cual se condensa, a su vez con otra molécula de isopentil pirofosfato dando lugar al farnesil pirofosfato. La condensación posterior de dos moléculas de farnesil pirofosfato, de tres isoprenos cada una genera el escualeno, molécula lineal de seis isoprenos.



- Tercera etapa: **ciclación del escualeno a lanosterol (C30) y conversión final a colesterol (C27).**

La formación del núcleo esteroideo a partir del escualeno comienza con la formación del epóxido de escualeno. Este intermediario se protona para formar un carbocation que se cicla para formar una estructura tetracíclica, a su vez, se reorganiza para formar el lanosterol. El lanosterol se convierte en colesterol un proceso que comprende la eliminación de tres grupos metilo, la reducción de un doble enlace por el NADPH y la migración del otro doble enlace.



Bibliografía

Denise R. Ferrier, P. (2017). *Bioquímica* (Sexta ed.). Barcelona, España: LWW Wolters Kluwer.

Dominiczak, J. W. (2019). *Bioquímica Medica* (Quinta ed.). Barcelona, España: Elsevier.

Elena Feduchi Canosa Carlos Romero Magdalena, E. Y.-H. (2021). *Bioquímica* (Segunda ed.). Barcelona, España: Panamericana.