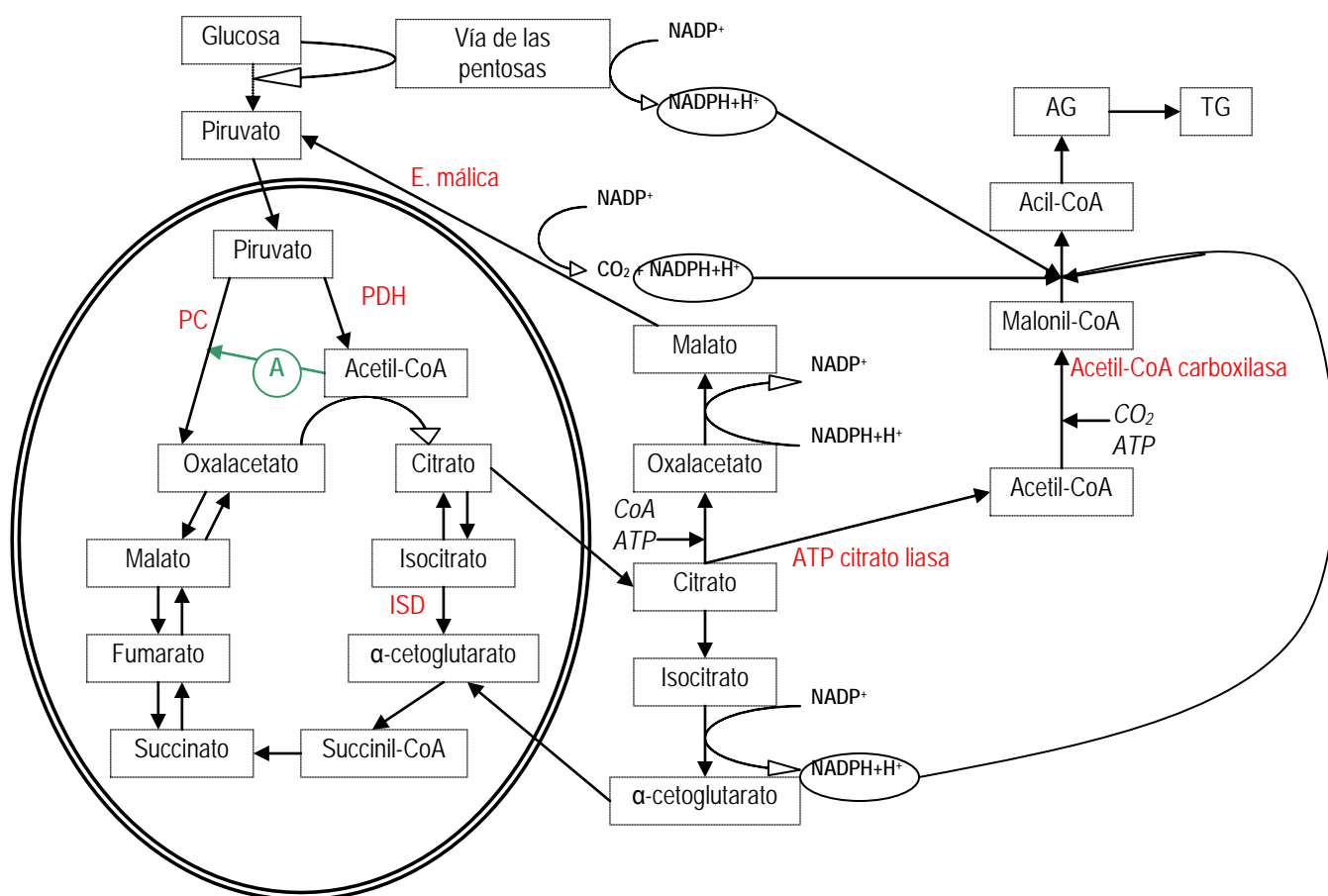


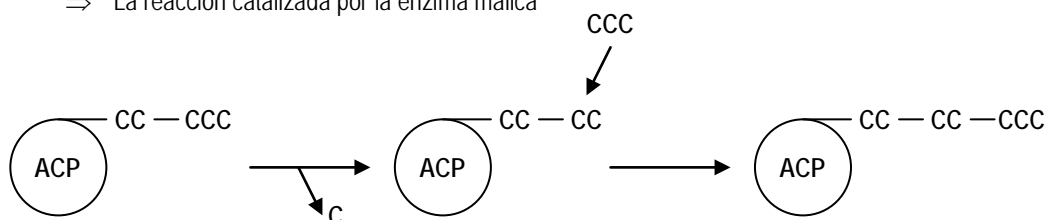
## Visión general

- ⇒ La lipogénesis de novo se produce en hígado, glándula mamaria en periodo de lactancia y tejido adiposo blanco.
- ⇒ Este proceso ocurre en el **citoplasma** de las células y para que se dé debe haber exceso de hidratos de carbono.
- ⇒ Para que salga el acetil-CoA debe salir de la **mitocondria** en forma de citrato cuando la **isocitrato deshidrogenasa** (ISD) se inhibe con una aumento del ATP.
- ⇒ El citrato que entra en el **citósol** sufre una serie de cambios hasta llegar a **acil-CoA**, el cual se condensa y forma ácidos grasos que se esterificarán con el glicerol y darán lugar a los triacilglicéridos.

Citrato  $\rightarrow$  acetil CoA  $\rightarrow$  Malonil Co-A  $\rightarrow$  acil-CoA

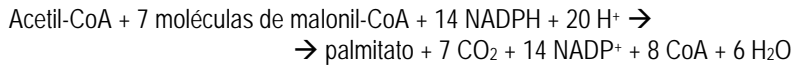


- ⇒ El acetil-CoA formado se une a una proteína denominada ACP (*acil-carrier protein*; proteína transportadora de acilos)
- ⇒ Los ácidos grasos se alargan de dos en dos carbonos, usando el malonil-CoA como dador de carbonos. El malonil-CoA tiene tres carbonos, con lo que cada vez que se une un malonil-CoA la molécula resultante debe ser descarboxilada.
- ⇒ El poder reductor necesario para la síntesis de los ácidos grasos lo proporciona el  $\text{NAPDH} + \text{H}^+$  obtenido de:
  - ⇒ La vía de las pentosas fosfato
  - ⇒ La producción de  $\alpha$ -cetoglutarato a partir de isocitrato
  - ⇒ La reacción catalizada por la enzima málica

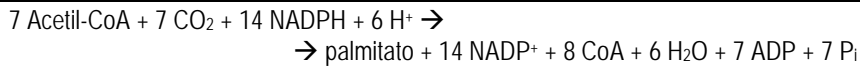


## Estequiometría general

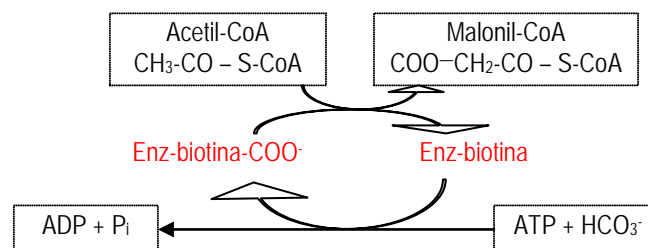
⇒ La estequiometría general es:



⇒ Agrupando ambas expresiones:



⇒ Paso de acetil-CoA a malonil-CoA



- ⇒ La enzima se regula por fosforilación/desfosforilación. Se activa por desfosforilación y se desactiva por fosforilación.
- ⇒ Todas las enzimas de síntesis cuando se fosforilan se inactivan. Las enzimas de catálisis se inactivan al desfosforilarse.

## Transferencia de acetil-CoA de la mitocondria al citosol

- ⇒ El acetil-CoA es impermeable a la membrana interna de la mitocondria, por lo que para salir de ella ha de hacerlo en forma de citrato.
- ⇒ La transferencia del acetil-CoA se da cuando la ISD se inhibe al aumentar la concentración de ATP.
- ⇒ Al inhibirse la ISD se acumula ácido cítrico y se transfiere al citosol.
- ⇒ Además, existe la **lanzadera citrato-oxalacetato-malato-piruvato** que lleva el citrato que sale al citosol de vuelta a la mitocondria en forma de piruvato.
  - ⇒ Esta lanzadera tiene un doble sentido:
    - ⇒ Sacar el acetil-CoA de la mitocondria
    - ⇒ Devolver el oxalacetato al ciclo de Krebs.

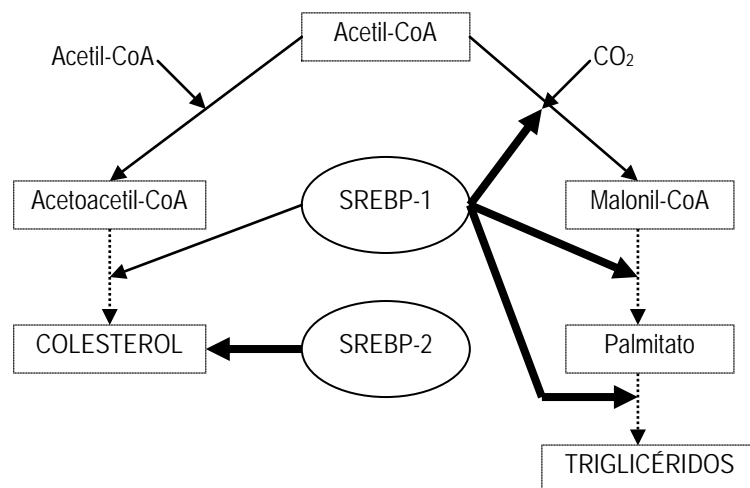
## Origen del NADPH

- ⇒ El NADPH que se utiliza para reducir el acetil-CoA y formar los ácidos grasos proviene de distintas rutas:
  - ⇒ Vía de las pentosas por reacción de la **glucosa – 6 – fosfato** y la **6 – fosfogluconato deshidrogenasa**.
  - ⇒ Reacción de la enzima málica.
  - ⇒ Reacción de la **isocitrato deshidrogenasa** del citosol (**muy minoritario**)

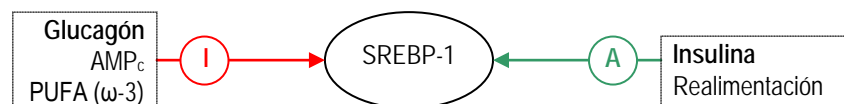
## Regulación de la lipogénesis de novo

- ⇒ La lipogénesis tiene dos enzimas limitantes:
  - ⇒ **Acetil-CoA carboxilasa**
    - ⇒ Regulación a corto plazo
    - ⇒ El **citrato** la regula mediante activación alostérica.

- ⇒ El **palmitoil-CoA** la inhibe alostéricamente.
- ⇒ El coeficiente **insulina/glucagón** alto la activa
- ⇒ El ayuno la inhibe
- ⇒ Responde a la regulación por **fosforilación/desfosforilación**. Se inactiva si se fosforila, se activa si se desfosforila.
- ⇒ Regulación a largo plazo
  - ⇒ La activa una dieta muy rica en azúcares
  - ⇒ La dieta rica en grasas la inhibe
  - ⇒ Disminuye su actividad en ayuno
  - ⇒ Se regula mediante las SREBP-1
- ⇒ **Ácido graso sintasa**
  - ⇒ Una dieta rica en azúcares aumenta la síntesis
  - ⇒ Una dieta rica en grasas disminuye la síntesis
  - ⇒ El ayuno la inactiva
  - ⇒ Está regulada por las SREBP-1 y las SREBP-2
  - ⇒ Es un factor de respuesta a los carbohidratos
- ⇒ **SREBP-1 y SREBP-2**
  - ⇒ **SREBP**: sterol regulatory element-binding proteins
  - ⇒ Las SREBP son factores de transcripción que favorecen la expresión de diferentes genes.
  - ⇒ A su vez, estos factores de transcripción están regulados por hormonas y segundos mensajeros como la insulina y la realimentación (los activan) y el glucagón, AMP<sub>c</sub> y PUFA (ω-3).
  - ⇒ **Acciones de los SREBP-1 y SREBP-2**

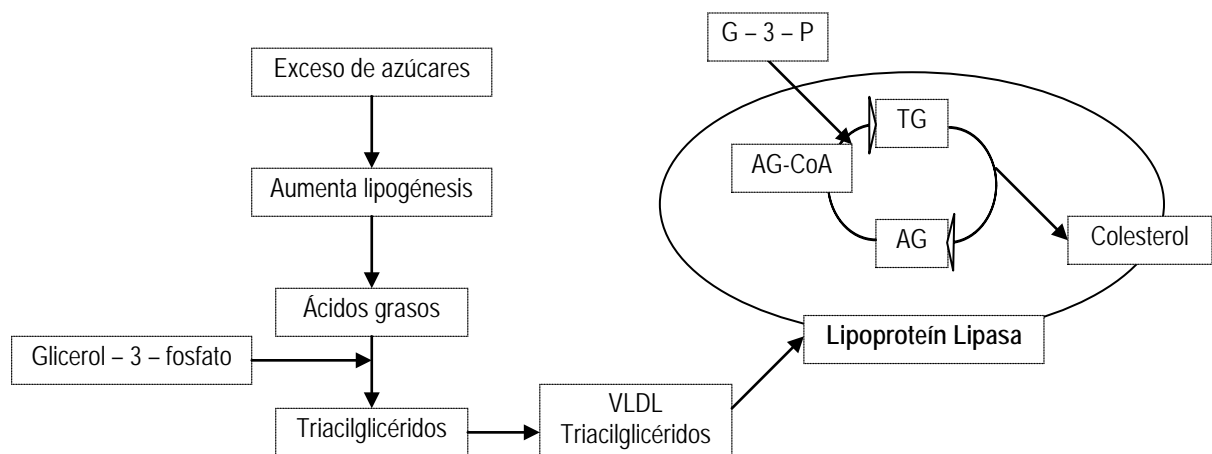


#### ⇒ Reguladores de los SREBP-1



#### ⇒ Visión general de la regulación

<u>Alimentados</u>	<u>Tejido adiposo</u>
<u>Hígado</u>	
Disminuyen PPAR <sub>α</sub>	Aumentan los PPAR <sub>γ</sub>
Aumentan SREBP	Aumentan SREBP
Aumenta la expresión de C-myc	
<u>Ayuno</u>	<u>Tejido adiposo</u>
<u>Hígado</u>	
Aumentan los PPAR <sub>α</sub>	Aumentan los PPAR <sub>γ</sub>
Disminuyen SREBP	Disminuyen SREBP
Disminuye la expresión de C-myc	



⇒ En ayunas también hay VLDLs en sangre, pero no proceden del exceso de azúcar, proceden de la lipólisis.