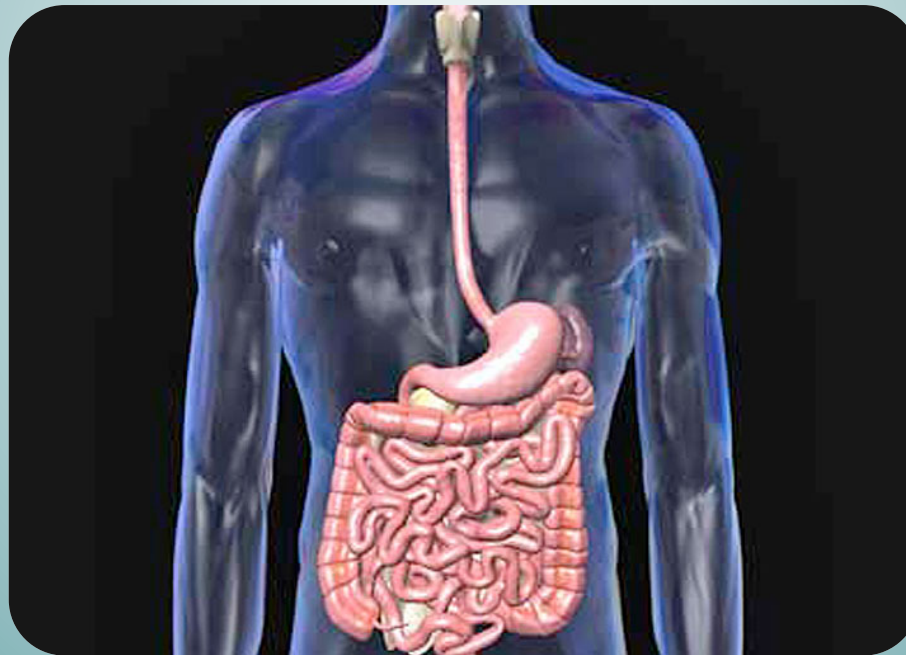


Bioquímica Estructural y Metabólica

TEMA 14. Oxidación de los ácidos grasos



TEMA 14. Oxidación de los ácidos grasos.

Obtención de la energía de los lípidos. Digestión, movilización y transporte extracelular de los triacilgliceroles del adipocito. Transporte de los ácidos grasos al interior de la mitocondria. β -oxidación de los ácidos grasos. Regulación de la degradación de ácidos grasos y triacilgliceroles. Metabolismo de los cuerpos cetónicos.

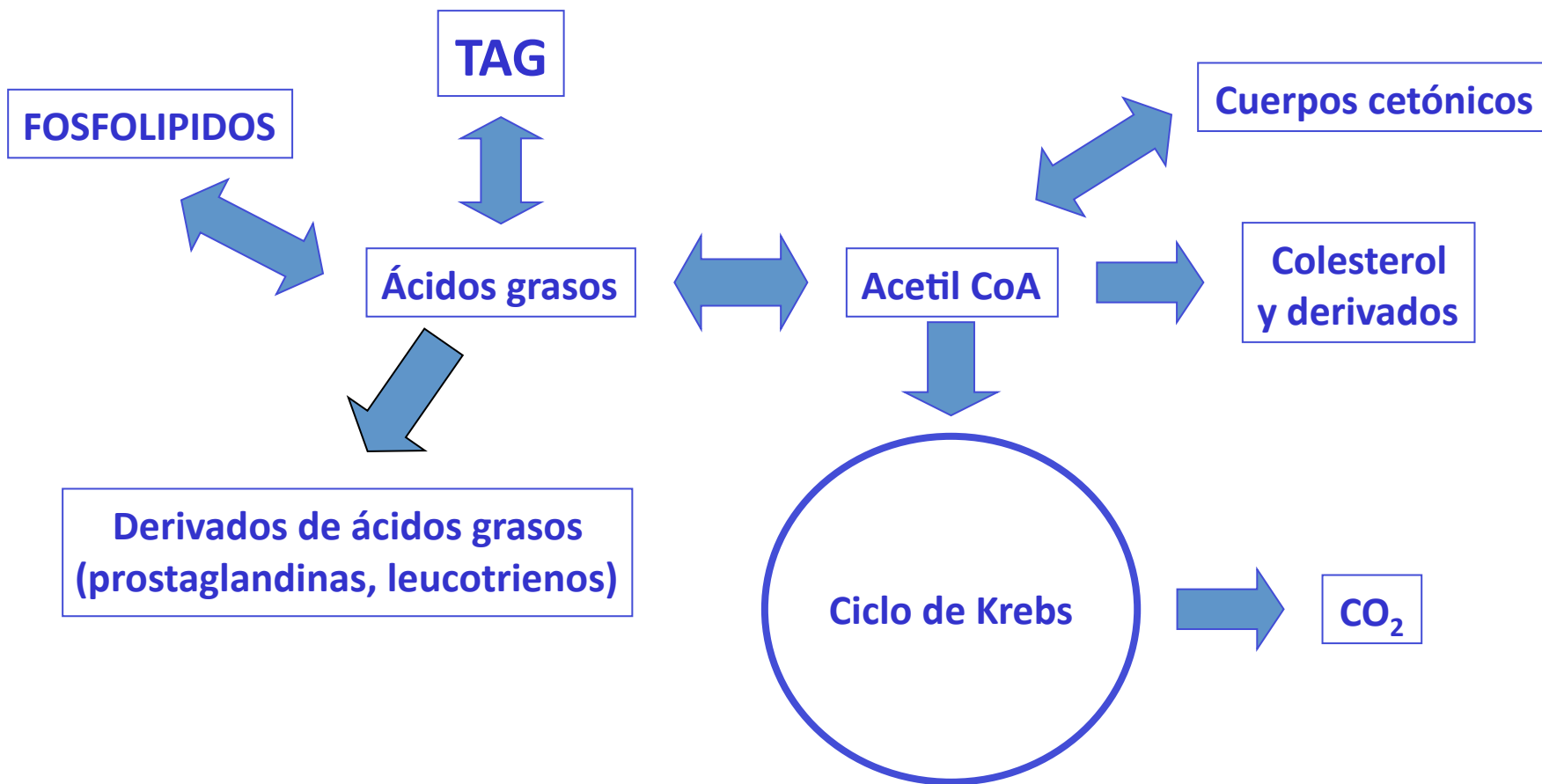
Los lípidos son la principal forma de almacenamiento de energía en el organismo

Combustible almacenado	Tejido	Gramos	Kilocalorías*
Glucógeno	Hígado	70	280
Glucógeno	Músculo	120	480
Glucosa	Fluido Corporales	20	80
Grasa	Adiposo	15.000	135.000
Proteína	Muscular	6.000	24.000

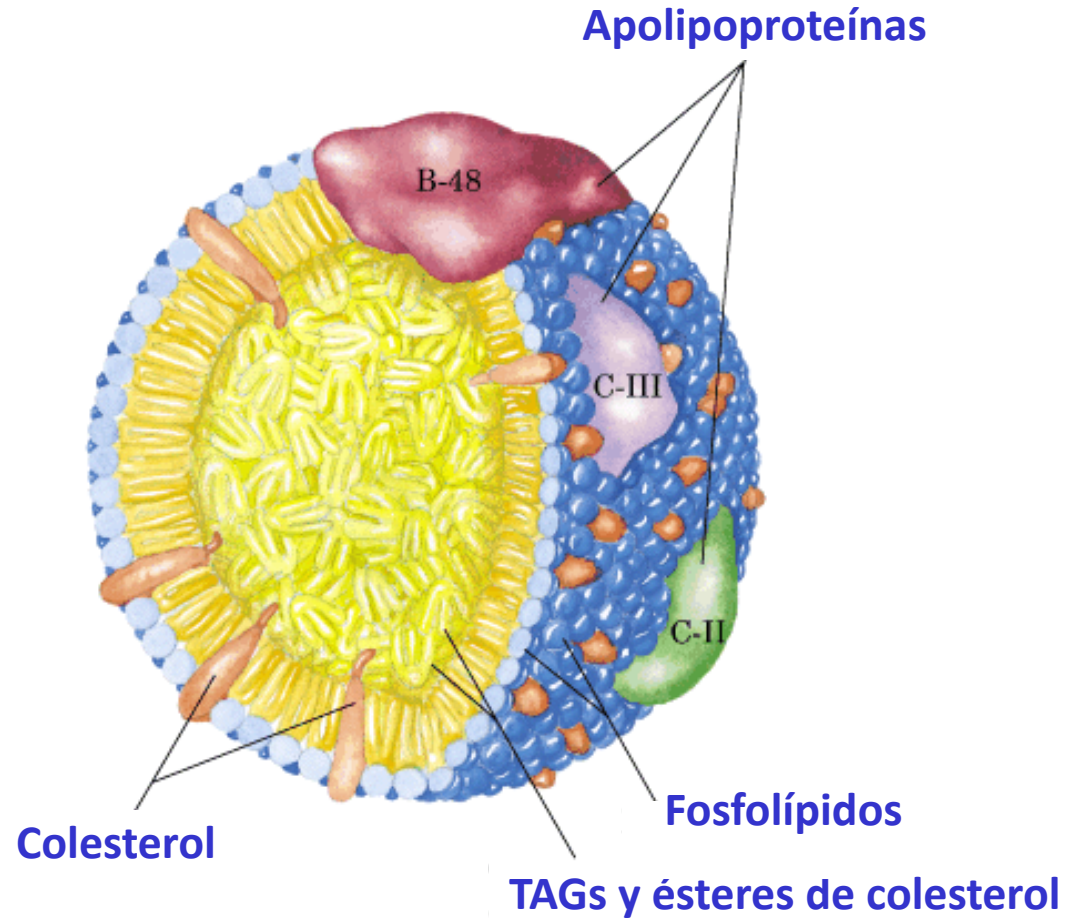
Datos para un sujeto normal de 70 kilos de peso. Calculado a partir de 4 kcal/g para glúcido y proteína y 9 kcal/g para grasa. Tomado de Stryer. Bioquímica. Ed. Reverté.

* 1 Kcal= 4,18 KJulios.

Principales rutas del metabolismo lipídico

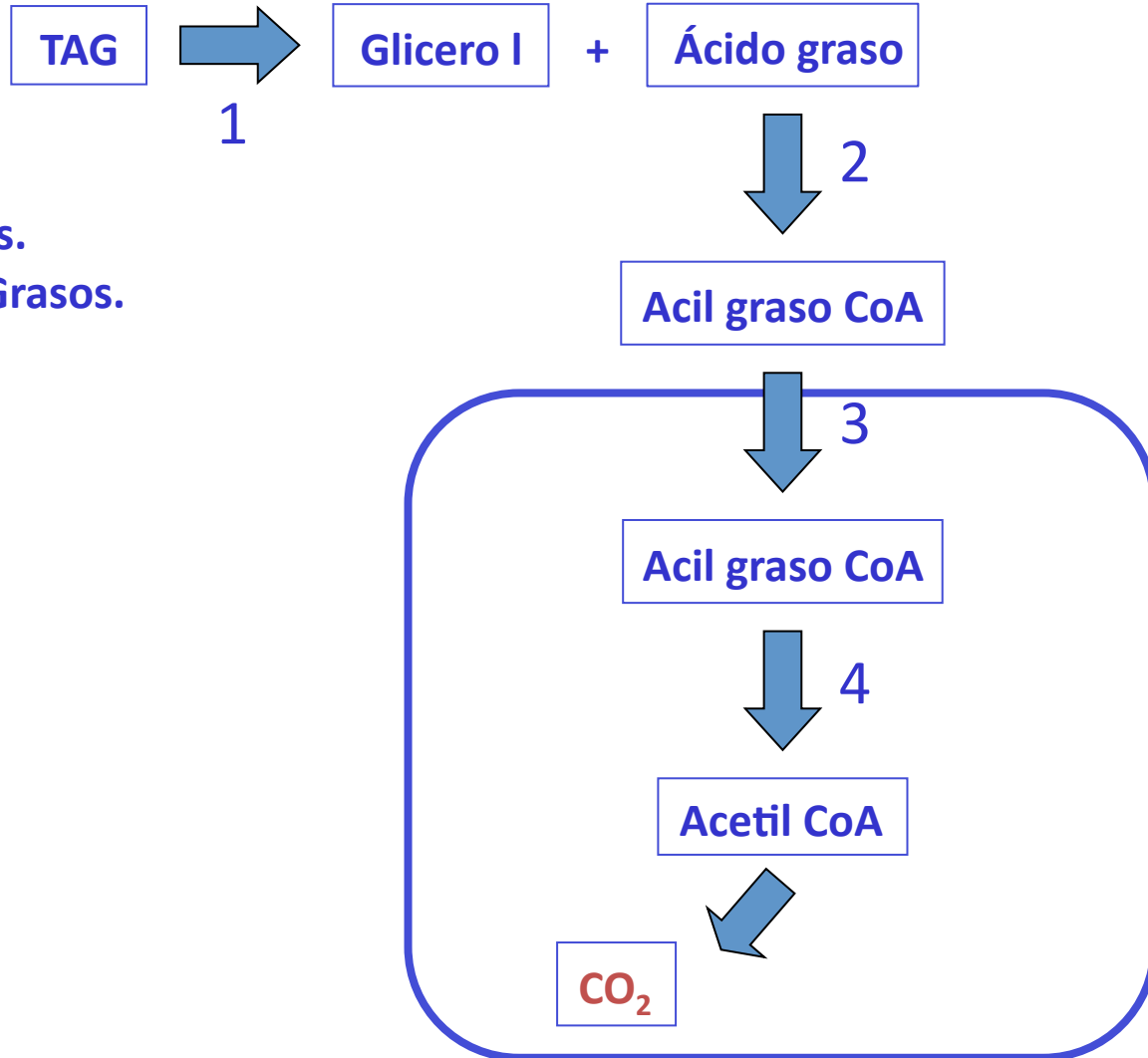


Los lípidos son moléculas insolubles y se transportan en forma de lipoproteínas



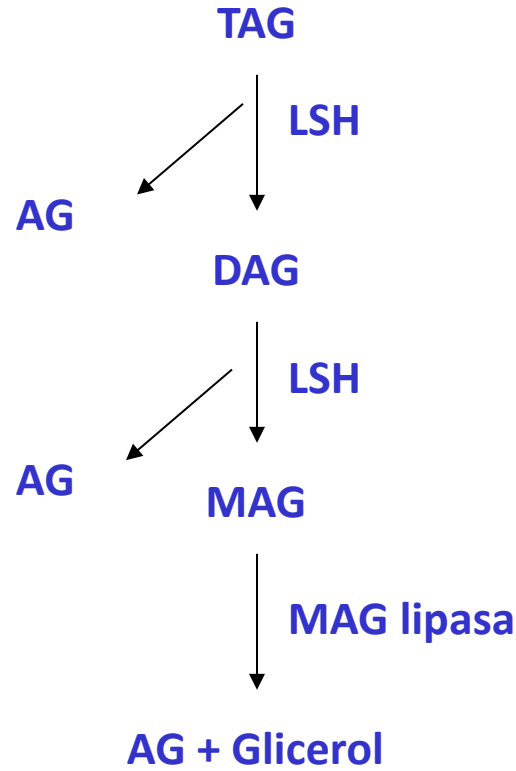
De Nelson et al. Principles of Biochemistry, 4th ed. Freeman.

Fases de la oxidación de triacil glicerole

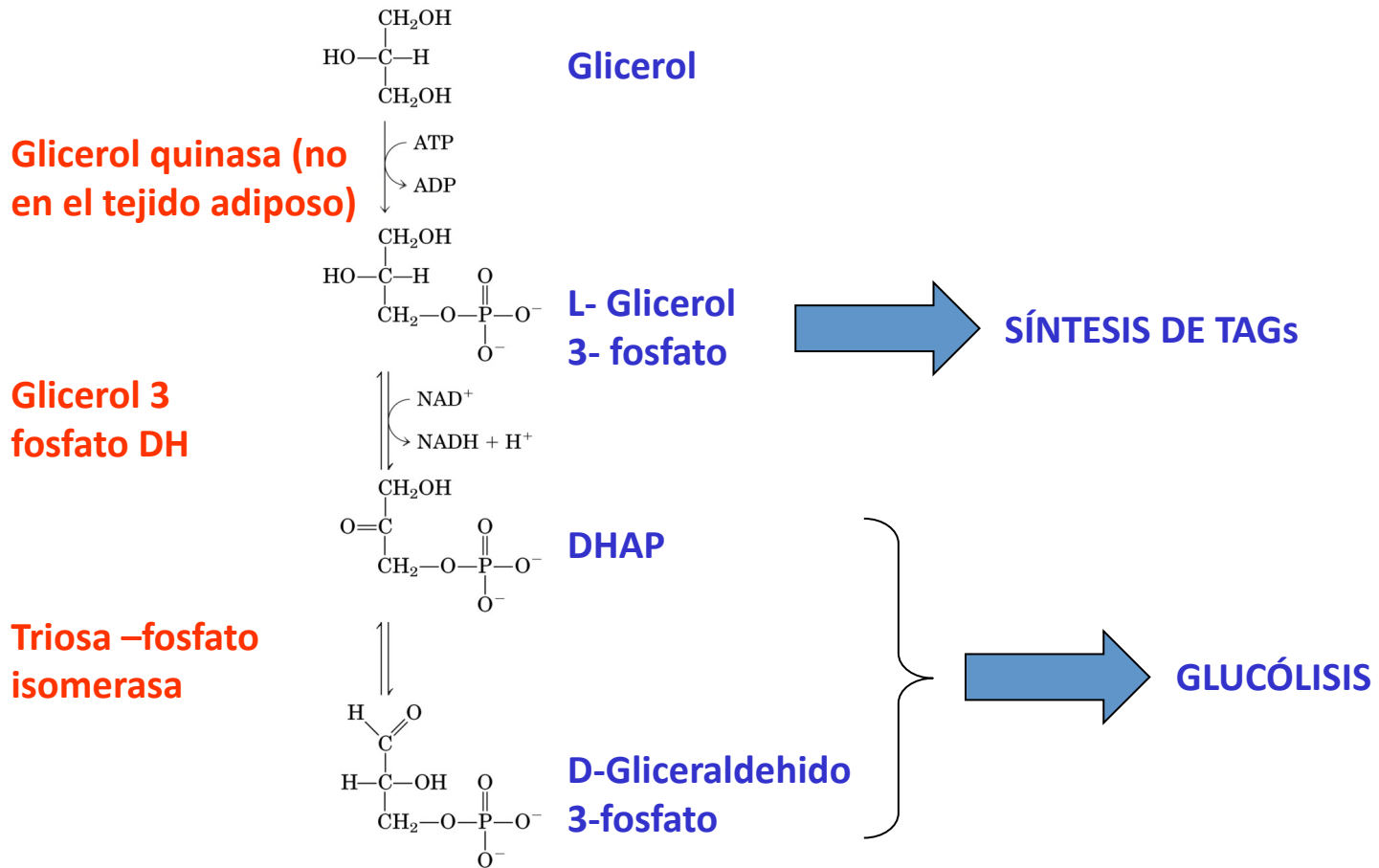


1. Hidrólisis de TAGs.
2. Activación de A Grasos.
3. Transporte.
4. β - oxidación.

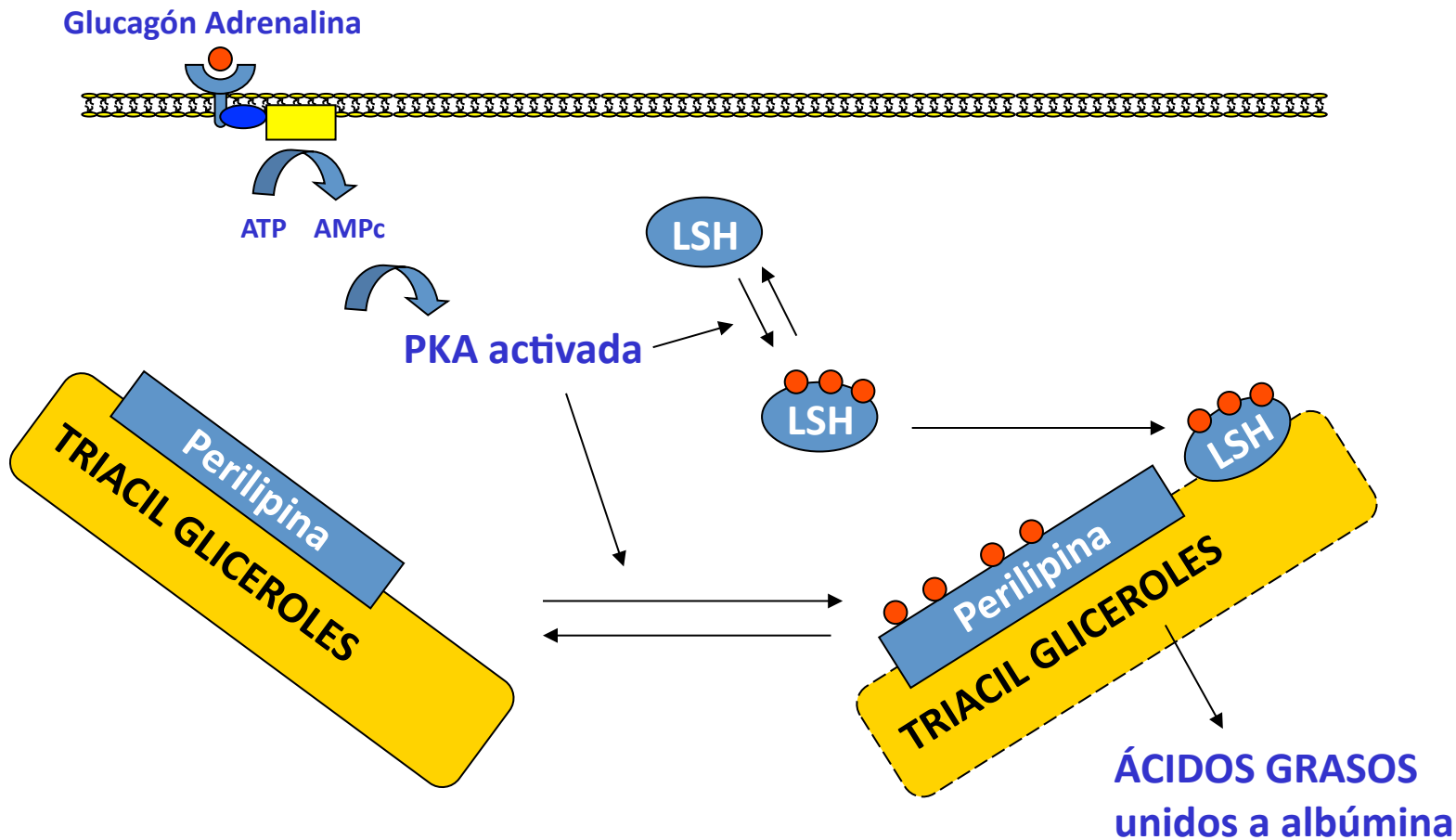
La degradación de TAGs produce ácidos grasos y glicerol



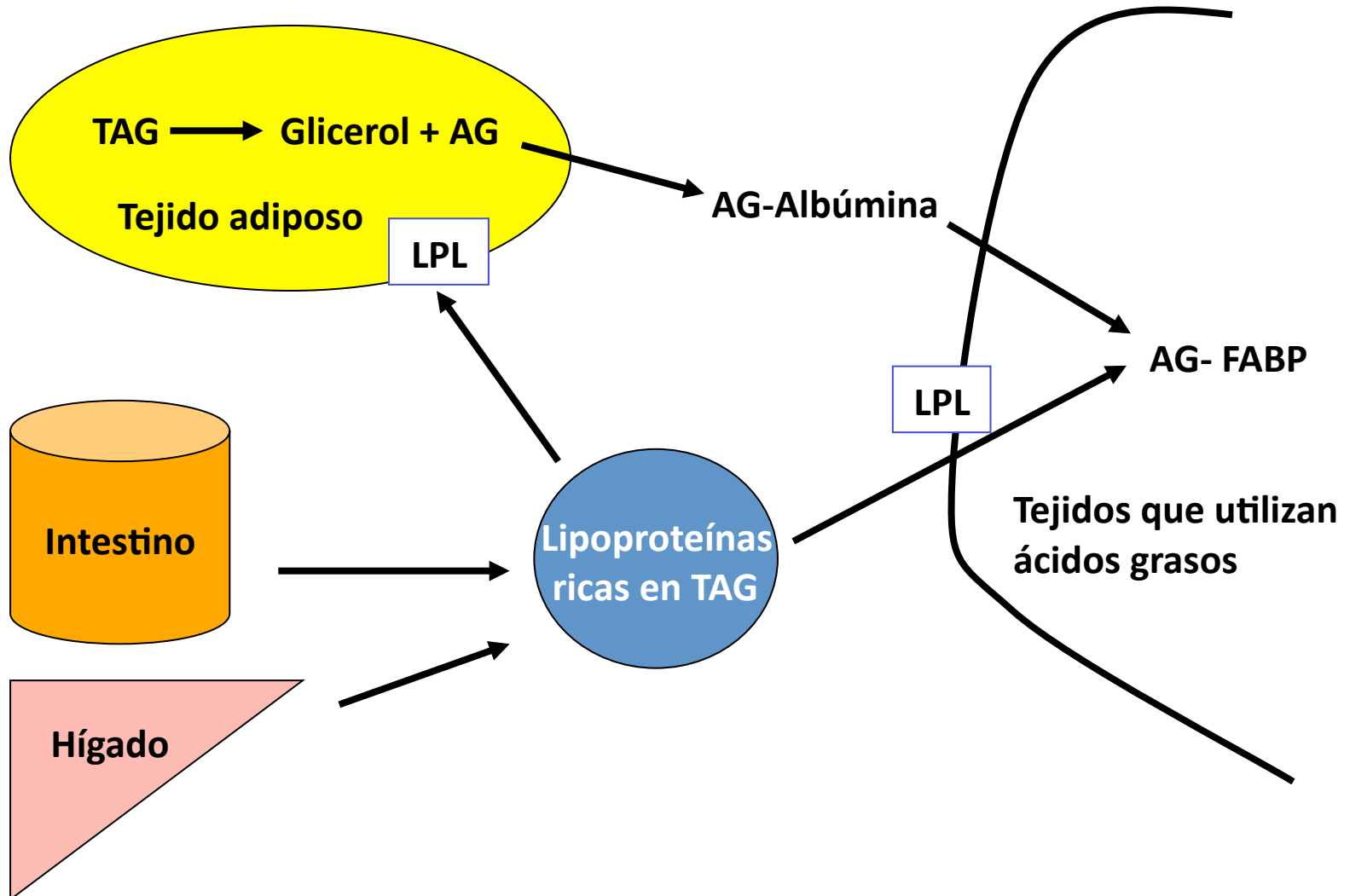
El Glicerol obtenido por degradación de los TAGs del T adiposo se transporta al hígado en donde puede reciclarse



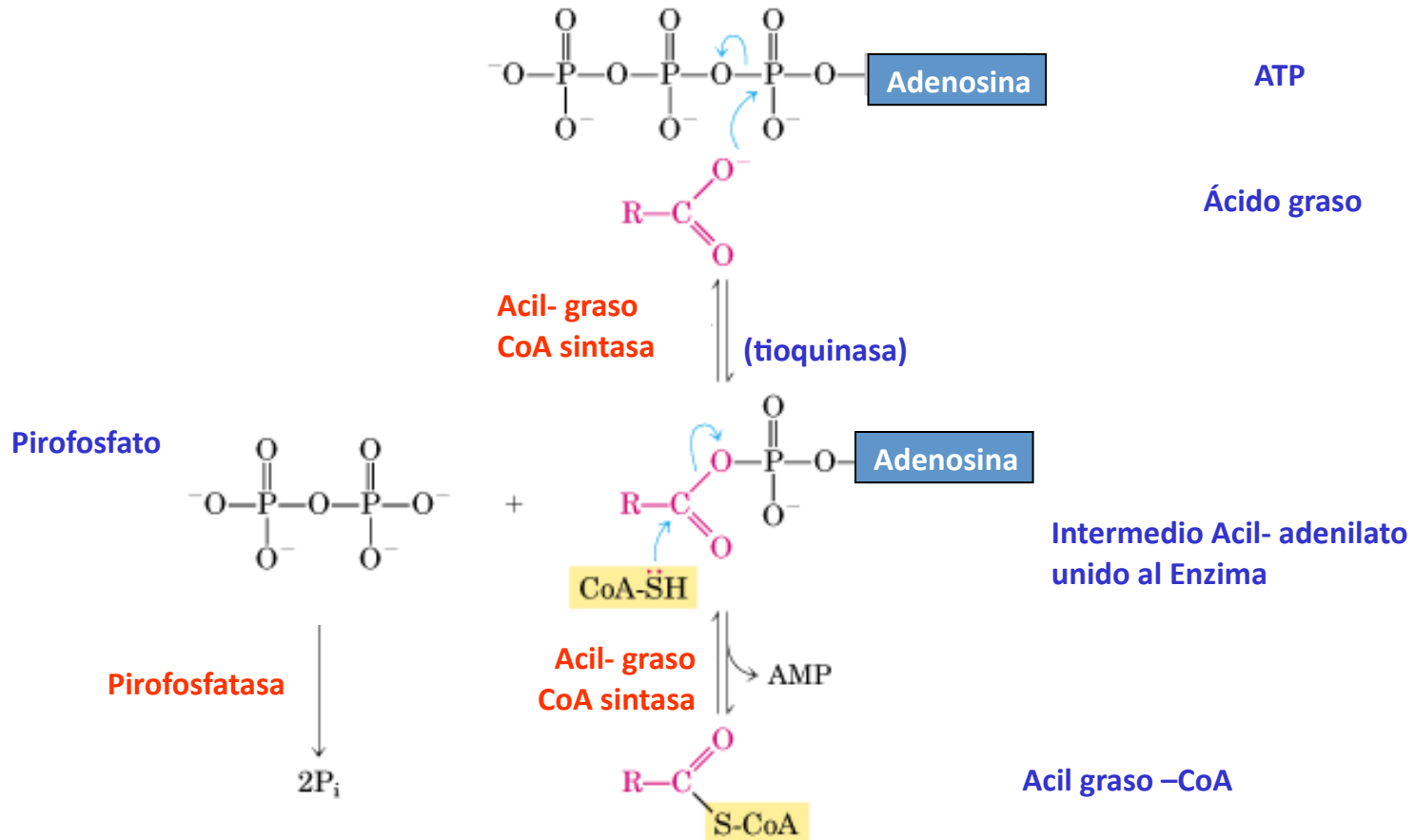
La hidrólisis de los triglicéridos del tejido adiposo está regulada por hormonas



Origen de los ácidos grasos para la oxidación

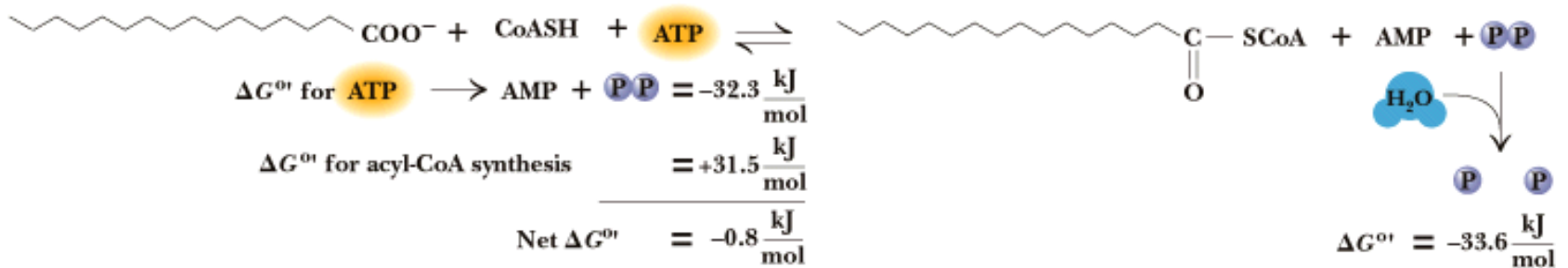


Activación de ácidos grasos



De Nelson et al. Principles of Biochemistry. 4th ed. Freeman.

La hidrólisis de Pirofosfato proporciona la energía suficiente para la activación de ácidos grasos



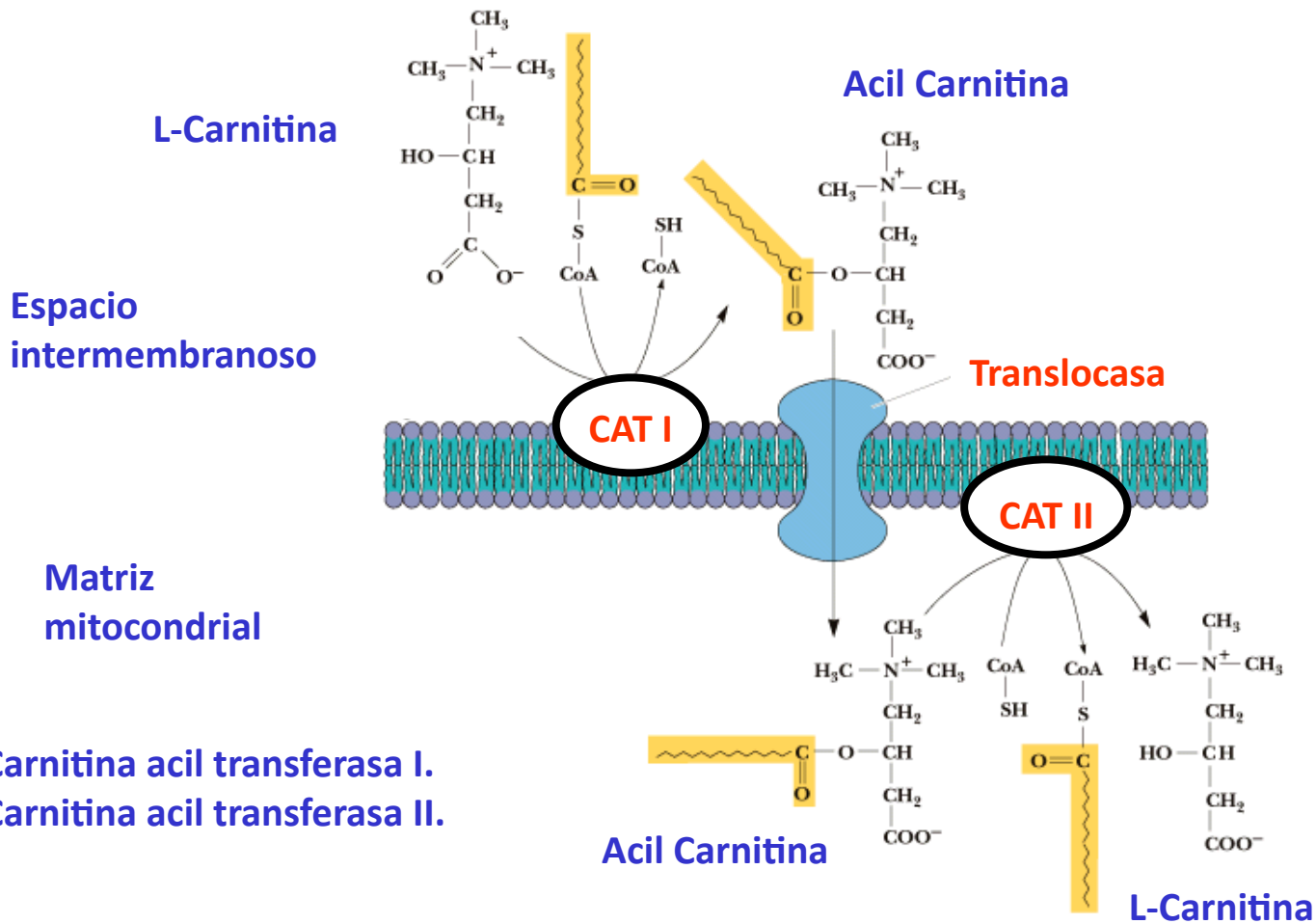
$$\Delta G^{0'} = -32,3 + 31,5 - 33,6 = -34,4 \text{ KJ/mol}$$

Enlace fosfato del ATP

Hidrólisis de pirofosfato

Formación
del enlace
acil- CoA

La lanzadera de Carnitina transporta los ácidos grasos al interior de la mitocondria

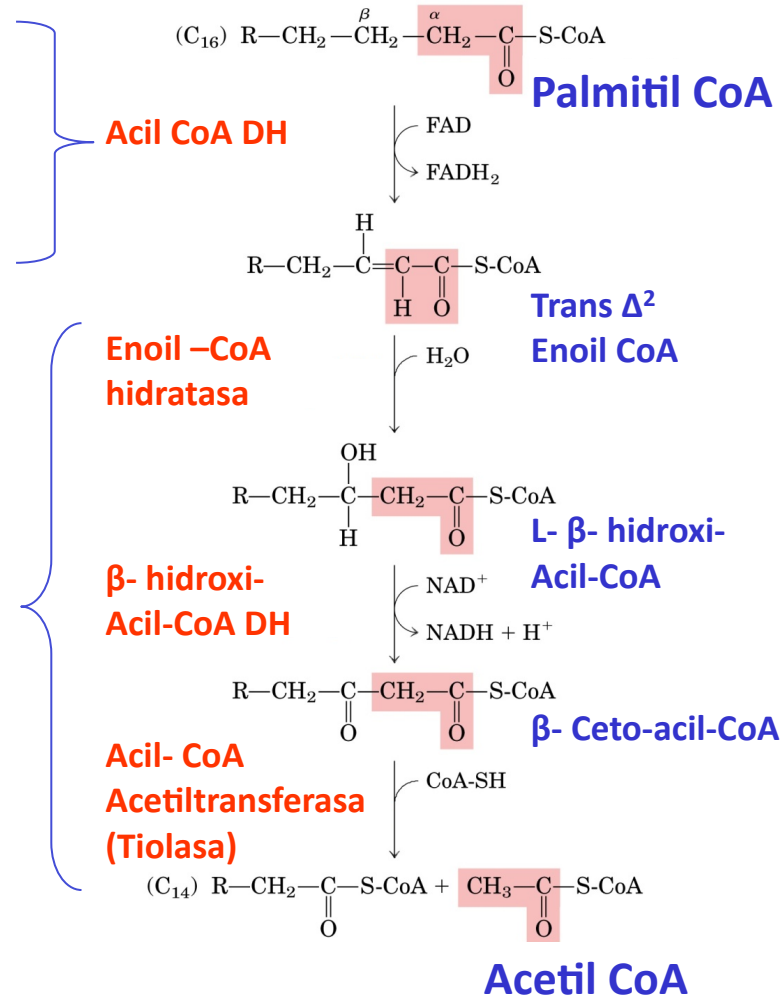


Adaptado de Garrett & Grisham. Biochemistry, 2ª ed. Saunders.

Ruta de β -oxidación de los ácidos grasos

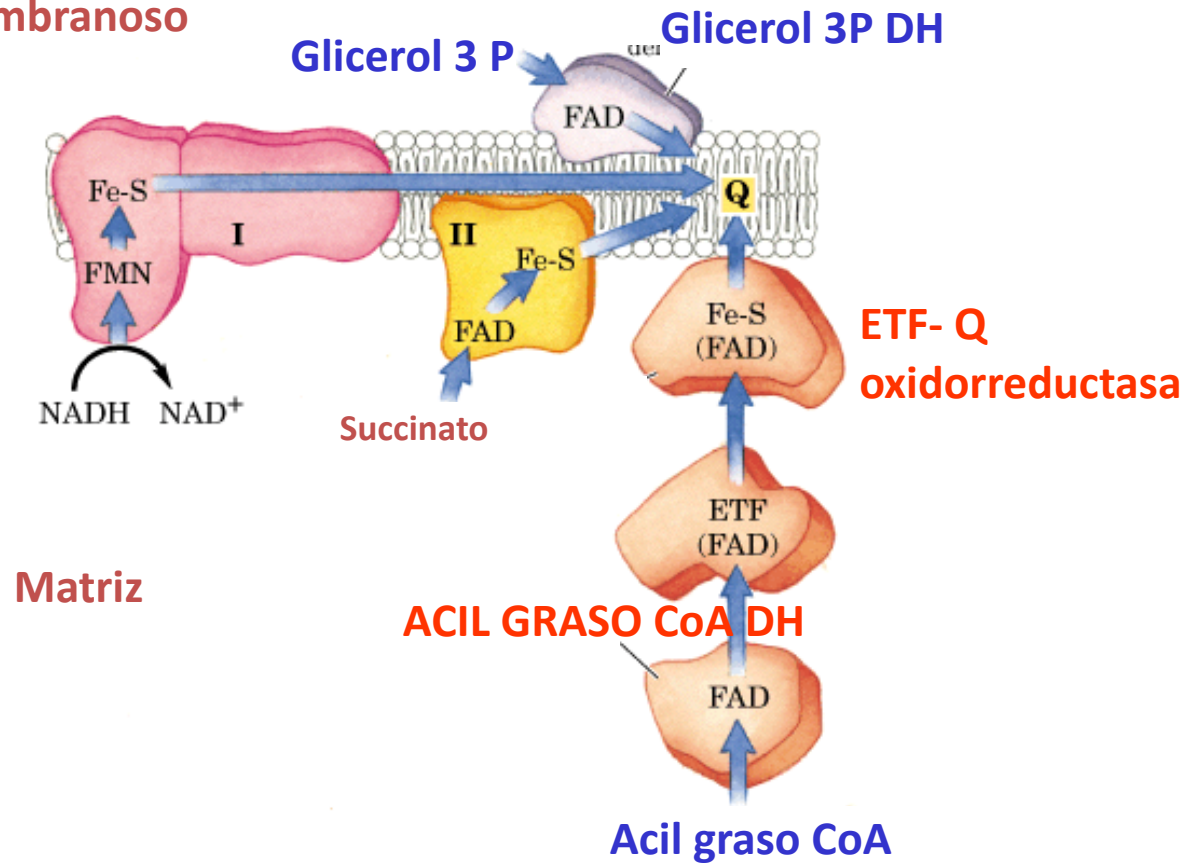
VLCAD 12-18 C
MCAD 4-14 C
SCAD 4-8 C

Enzima Trifuncional
para cadenas de
más de 12 átomos
de carbono.



Los electrones liberados por oxidación de los ácidos grasos entran en la cadena de transporte electrónico vía CoQ

Espacio intermembranoso



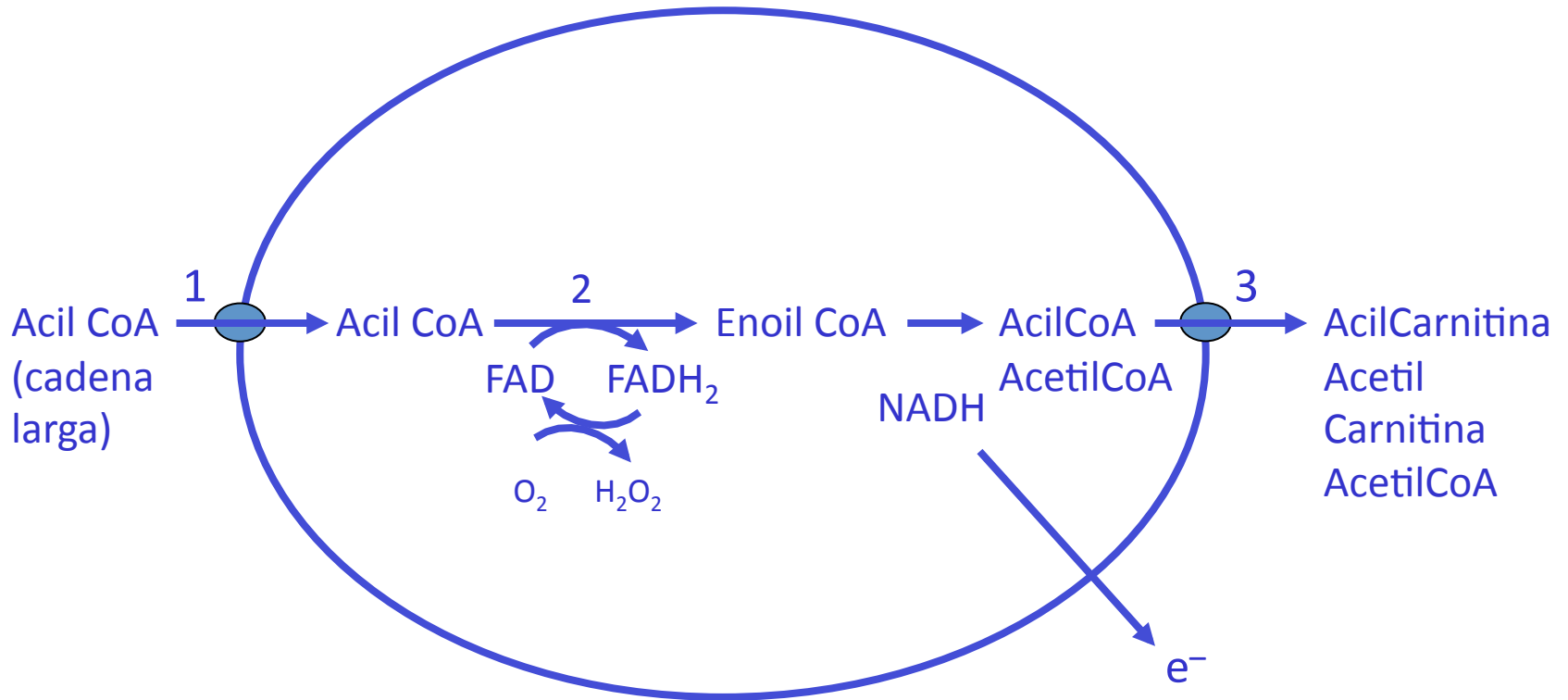
De Nelson et al. Principles of Biochemistry, 4th Ed. Freeman.

Rendimiento energético de la oxidación de una molécula de Palmitil CoA

Enzima	NADH /FADH ₂ formados	ATPs	
Acil CoA DH	7 FADH ₂	10,5	B-oxidación
β- hidroxil-Acil-CoA DH	7 NADH	17,5	
Isocitrato DH	8 NADH	20	C Krebs
A- Cetoglutarato DH	8 NADH	20	
Succinil-CoA Sintasa		8 (GTP)	
Succinato DH	8 FADH	12	
Malato DH	8 NADH	20	
TOTAL		108 *	

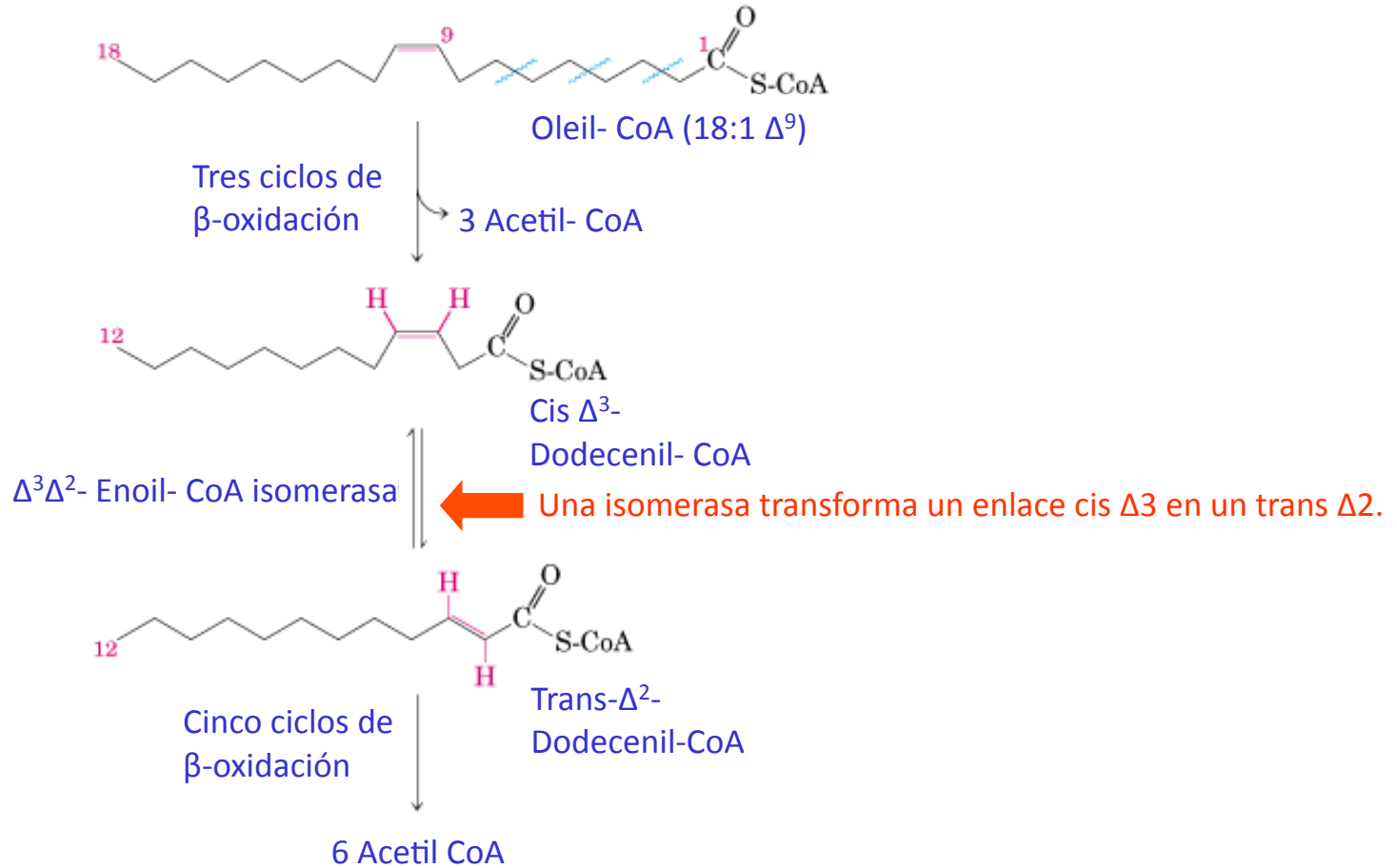
* En el caso de partir del ácido palmítico hay que considerar que su activación necesita dos enlaces fosfato.

Oxidación peroxisomal (5-10% del total)



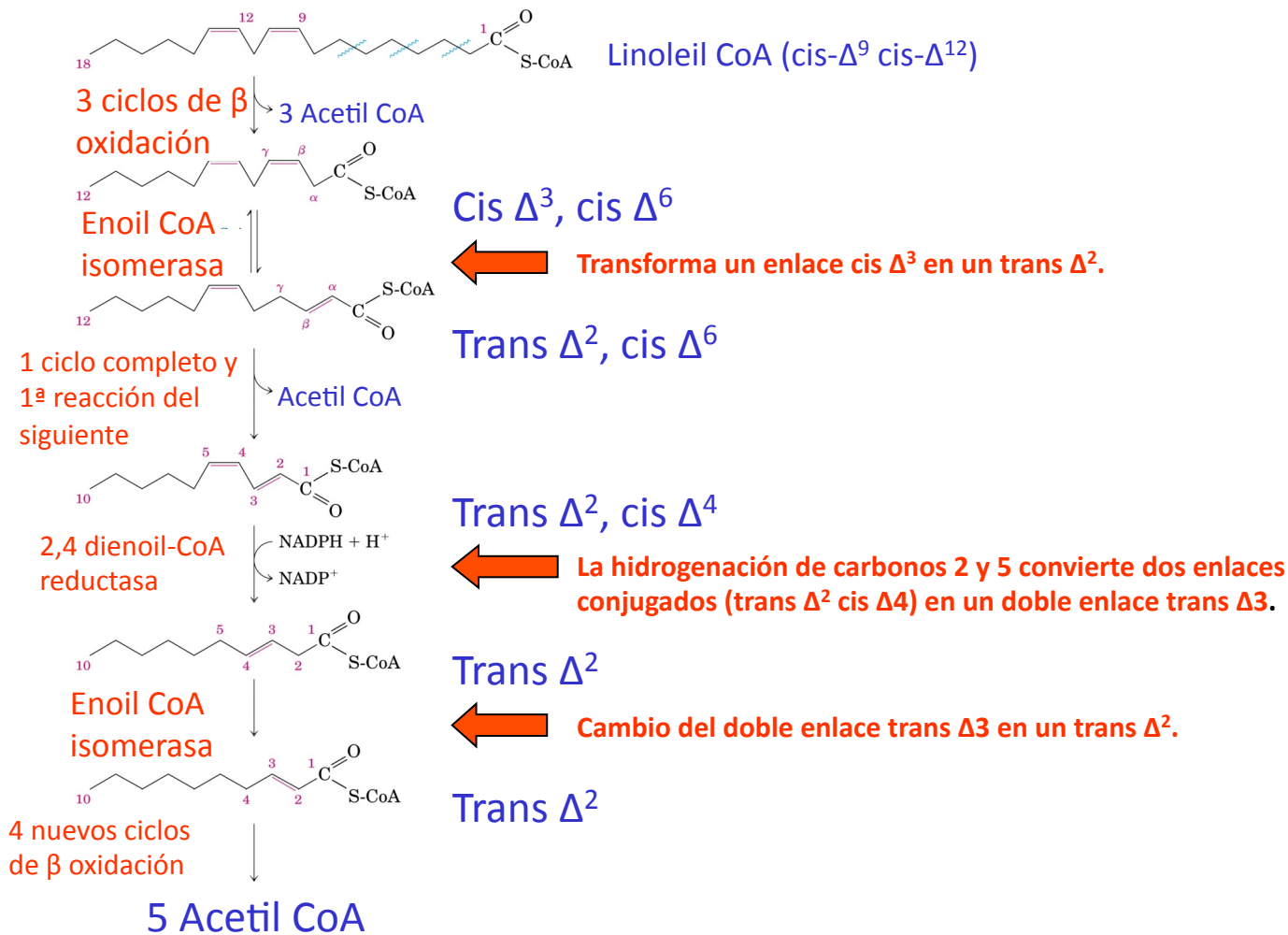
1. Transportador independiente de carnitina.
2. Oxidasa.
3. Transportador dependiente de carnitina.

Oxidación de un ácido graso monoinsaturado



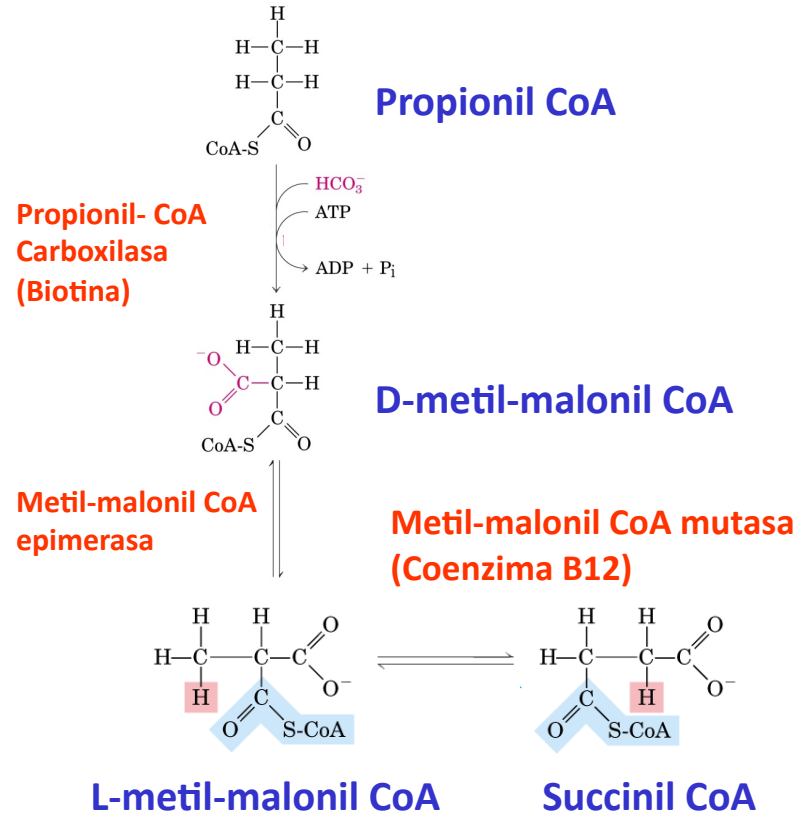
De Nelson et al. Principles of Biochemistry. 4th Ed. Freeman.

Oxidación de ácidos grasos poliinsaturados



De Nelson et al. Principles of Biochemistry. 4th ed. Freeman.

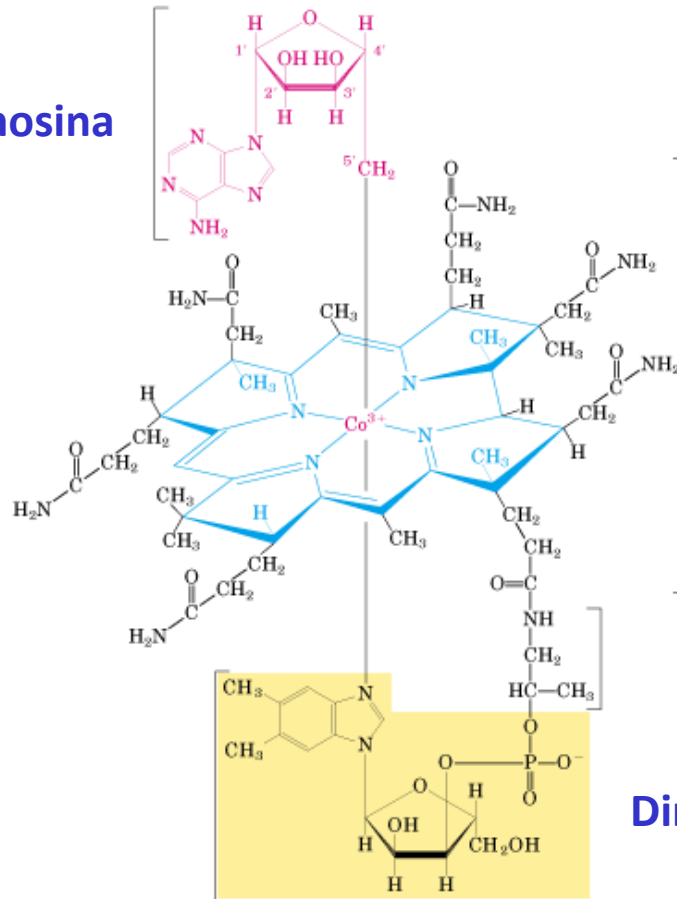
Etapa final de la oxidación de los ácidos grasos de número impar de átomos de carbono



De Nelson et al. Principles of Biochemistry. 4th Ed. Freeman.

Estructura del Coenzima B₁₂ (desoxiadenosil cobalamina)

desoxiadenosina

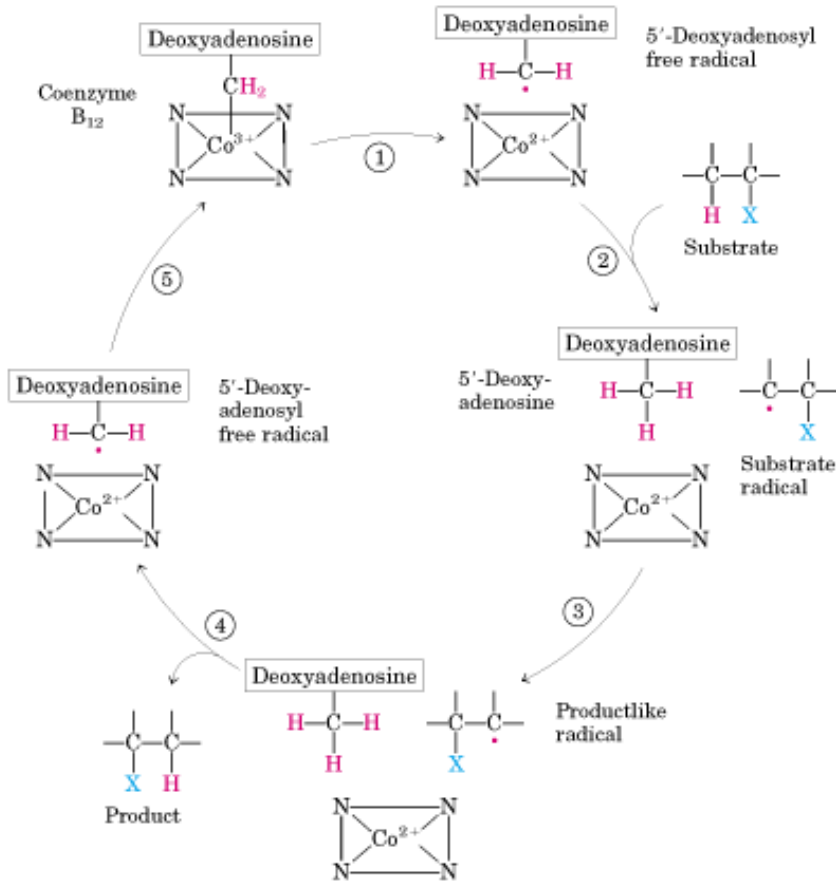


Anillo de corrina

Dimetil benzimidazol

De Nelson et al. Principles of Biochemistry. 4th ed. Freeman.

Mecanismo de reacción de la Metil-malonil mutasa



1. Formación del radical desoxi-adenosilo a partir del Coenzima B₁₂ (el cobalto pasa de estado de oxidación +3 a +2).
2. El radical adenosilo extrae un átomo de H del sustrato.
3. El carbono reactivo del nuevo radical arranca el grupo (X) del carbono adyacente originando un nuevo radical libre.
4. El nuevo carbono reactivo extrae un átomo de hidrógeno de la desoxiadenosina convirtiéndola de nuevo en un radical desoxiadenosilo.
5. El radical desoxiadenosilo regenera el Coenzima B₁₂ formando de nuevo un enlace de coordinación con el cobalto del anillo de Corrina (el cobalto pasa de estado de oxidación +2 a +3).

De Nelson et al. Principles of Biochemistry. 4th ed. Freeman.

Resumen de los procesos de oxidación de ácidos grasos

Beta oxidación de ácidos grasos saturados:

1. Mitocondrial:

- a. Intervienen DH específicas dependiendo del tamaño : VLCAD, MCAD y SCAD. Existe una LCAD pero se cree que está involucrada principalmente en la degradación de ácidos grasos de cadena ramificada.
- b. En los ácidos grasos de cadena larga las tres actividades enzimáticas de la β oxidación (enoil CoA hidratasa, 3 hidroxil acil CoA DH y Tiolasa) están en una proteína trifuncional (TFP) ligada a membrana. Para los de cadena media estas enzimas se encuentran solubles en la matriz.

2. Peroxisomal:

- a. Se digieren los ácidos grasos de más de 18 átomos de carbono.
- b. La DH cede los electrones al oxígeno para la producción de peróxido de hidrógeno.
- c. La Enoil hidratasa y la β - hidroxil acil CoA DH forman parte de un enzima bi- funcional.

Beta oxidación de ácidos grasos insaturados:

1. Monoinsaturados. Requiere un enzima especial: $\Delta^3\Delta^2$ - Enoil- CoA isomerasa.
2. Polinsaturados: Requiere además otro enzima: 2-4- dienilCoA reductasa (**PEROXISOMAL**).

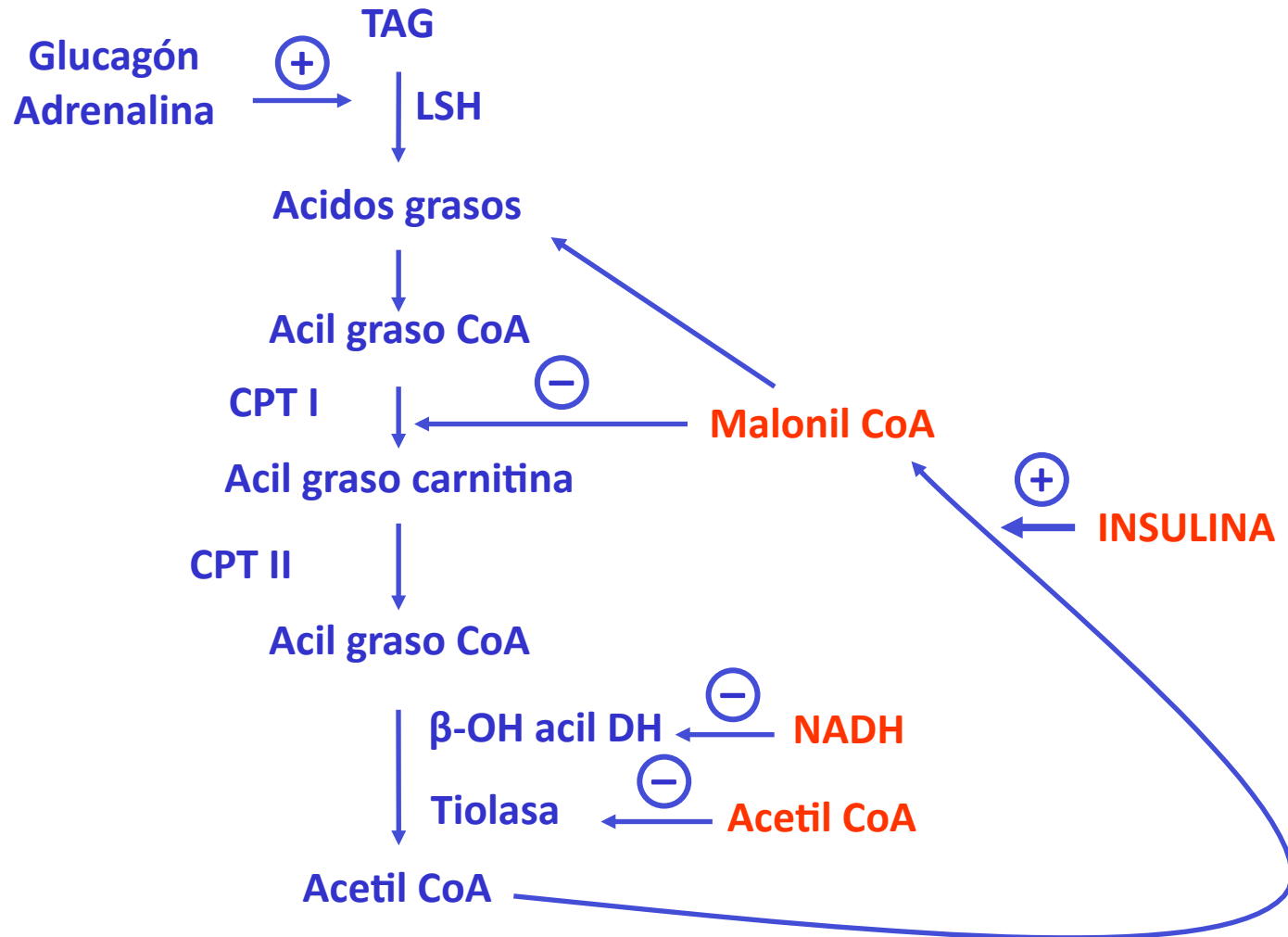
Alfa oxidación:

1. En el caso de los ácidos grasos ramificados tiene lugar en los peroxisomas. Pero también puede producirse en mitocondria y en retículo endoplasmático.

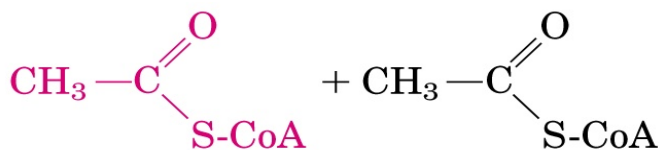
Omega oxidación:

Se lleva a cabo en el retículo endoplasmático (isoenzima P450).

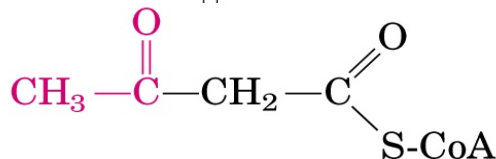
Regulación de la degradación de los ácidos grasos



Síntesis hepática de los cuerpos cetónicos

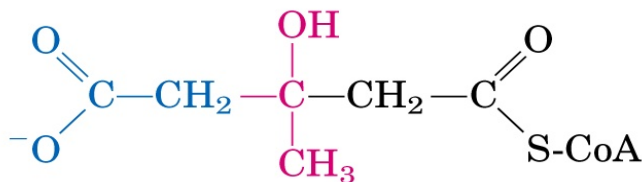


2 Acetil CoA



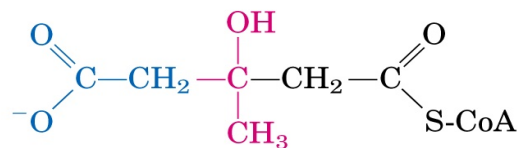
Acetoacetil
CoA

HMG CoA
sintasa



β hidroxil β metil-
glutaril CoA

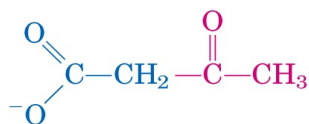
Síntesis hepática de los cuerpos cetónicos (cont.)



β hidroxil β metil- glutaril CoA

HMG CoA Liasa

Acetil CoA



Acetil acetato

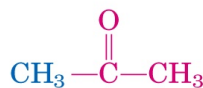
Acetoacetato
descarboxilasa

D- β- hidroxibutirato
deshidrogenasa

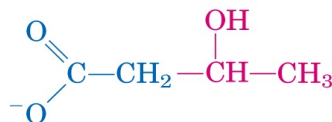
NADH
+ H⁺

NAD⁺

CO₂



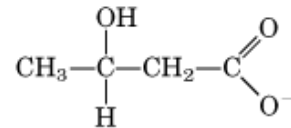
Acetona



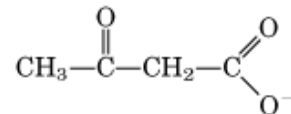
D- β- hidroxibutirato

De Nelson et al. Principles of Biochemistry. 4th ed. Freeman.

Los cuerpos cetónicos se utilizan en tejidos extrahepáticos

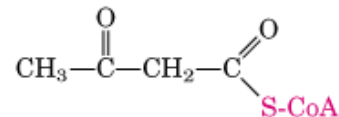


D- β- hidroxibutirato

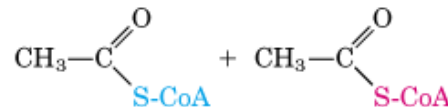


Acetil acetato

**Músculo cardíaco,
esquelético y cerebro
NO EN HIGADO.**



Acetoacetyl CoA



2 Acetil CoA

BIBLIOGRAFÍA

- *Lehninger Principles of Biochemistry*. 5ª ed. Freeman, 2009. Cap 17.
- *Mark's Basic Medical Biochemistry. A clinical approach*. 3ª ed. LWW., 2008. Cap 23.
- Feduchi y cols. *Bioquímica: conceptos esenciales*. Panamericana, 2011. Cap 14.
- Berg, Tymoczko and Stryer. *Biochemistry*. 7ª ed. WH. Freeman, 2011. Cap 22.
- Voet and Voet. *Biochemistry*. 4ª ed. Wiley, 2011. Cap 25.
- Baynes and Dominiczak. *Bioquímica Médica*. 3ª ed. Elsevier, 2011. Cap 15.
- Garrett and Grisham. *Biochemistry*. 4ª ed. 2009. Cap 23.
- Devlin. *Textbook of Biochemistry with Clinical correlations*. 7ª ed. Wiley, 2010. Cap 17.