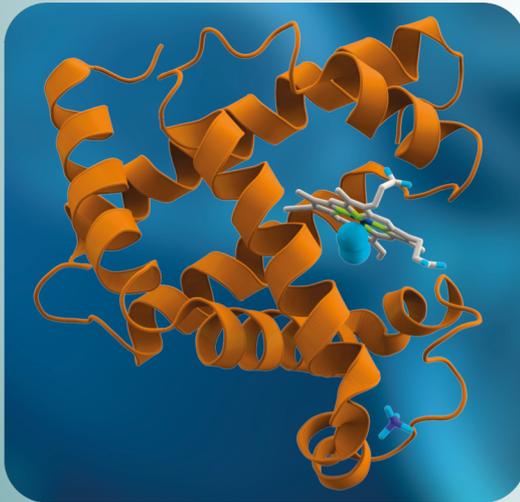


Bioquímica Estructural y Metabólica

TEMA 14: DEGRADACIÓN DE ÁCIDOS GRASOS

Y METABOLISMO DE CUERPOS CETÓNICOS



Alfonso Bolado Carrancio

DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA MOLECULAR

Este material se publica bajo la siguiente licencia:

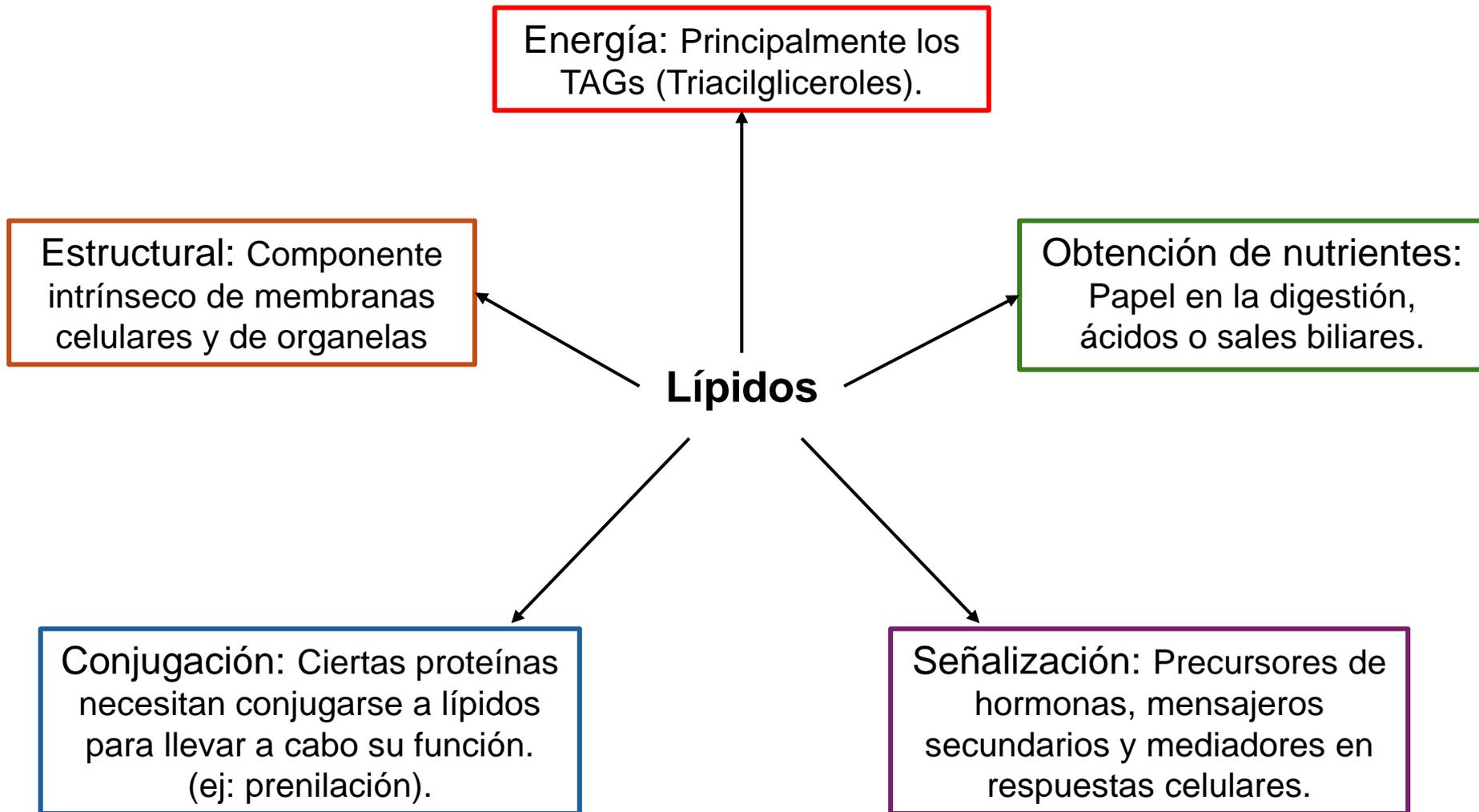
[Creative Commons BY-NC-SA 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)



TEMA 14. Oxidación de ácidos grasos

Los lípidos como fuente de energía y otras funciones. Visión General del metabolismo de TAGs. Origen de los TAGs almacenados en el tejido adiposo. Movilización de TAGs desde los adipocitos. Transporte intracelular de ácidos grasos. Beta oxidación de ácidos grasos y su regulación. Metabolismo de cuerpos cetónicos.

La relevancia de los lípidos: Funciones en el organismo



La relevancia de los lípidos: Estructural

Los lípidos suponen el principal componente estructural de la membranas de los seres vivos.

	% de peso			Tipo de estero	Otros lípidos
	Proteína	PL	Esterol		
Vaina de mielina humana	30	30	19	Colesterol	Galactolípidos, Plasmalógenos
Hígado de ratón	45	27	25	Colesterol	
Hoja de Maíz	47	26	7	Sitoestero	Galactolípidos
Levadura	52	7	4	Ergosterol	TAGs, ésteres de esterilo
Paramecio	56	40	4	Estigmasterol	

PL: Fosfolípidos

La grasa constituye la principal reserva energética del organismo

La grasa es la principal reserva de energía del organismo. A diferencia del glucógeno, no se acumula agua, ya que este es hidófoba. Además, genera más energía por gramo que los otros sustratos energéticos. Estas características convierte a la grasa en un método de almacenaje más eficiente.

Combustible	Tejido	Gramos	Kilocalorías	Kilocalorías/g
Glucógeno	Hígado	70	280	4
	Músculo	120	480	4
Glucosa	Fluidos corporales	20	80	4
Grasa	Adiposo*	15000	135000	6
Proteína/aa.	Músculo*	6000	24000	4

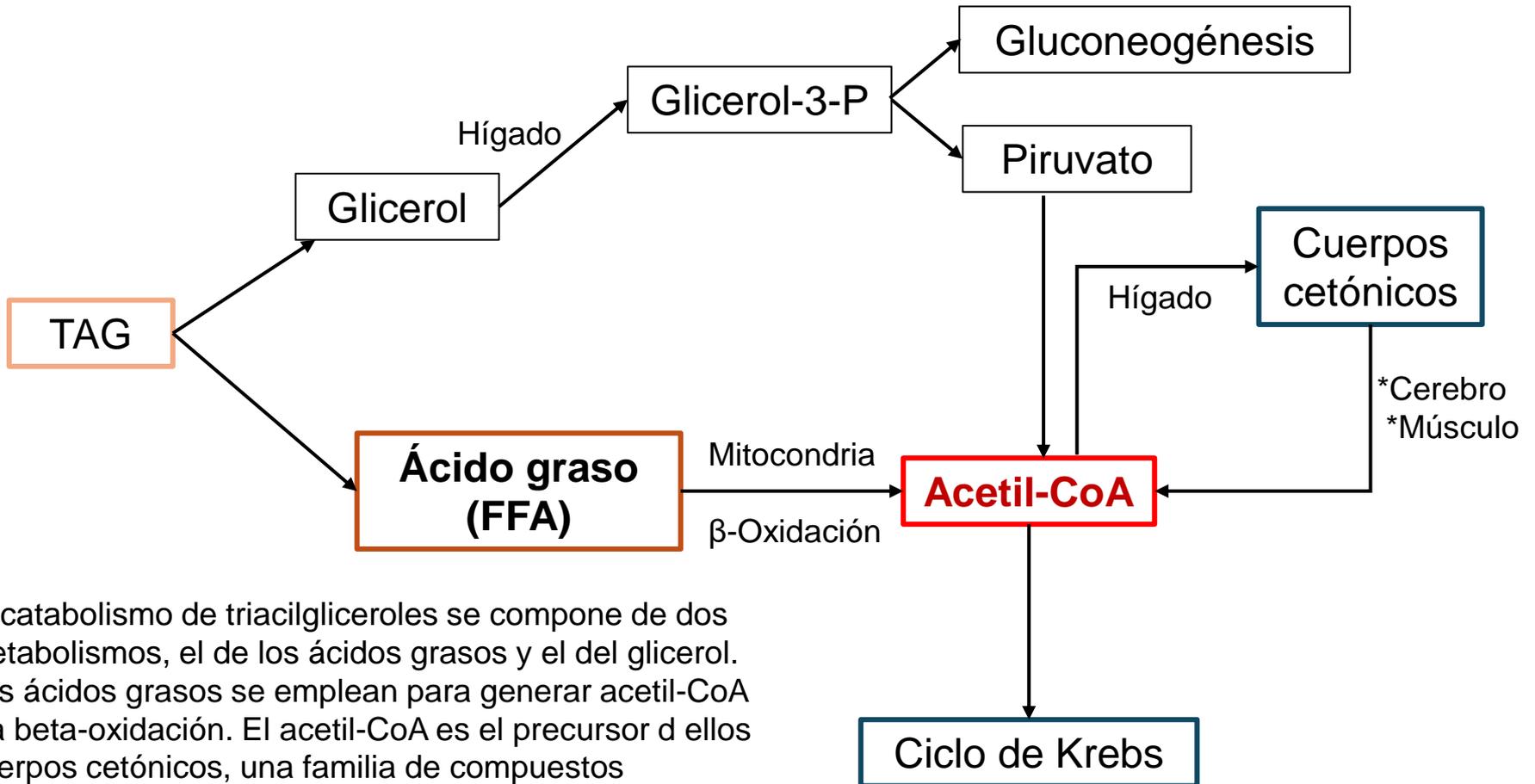
*: Lugar de almacenamiento principal.

Datos para un sujeto normal de 70 kilos de peso.

1 Kilocaloría (Kcal)= 4,2 KJulios aproximadamente

1 ATP = 30,5 KJulios/mol

Visión general del catabolismo de ácidos grasos

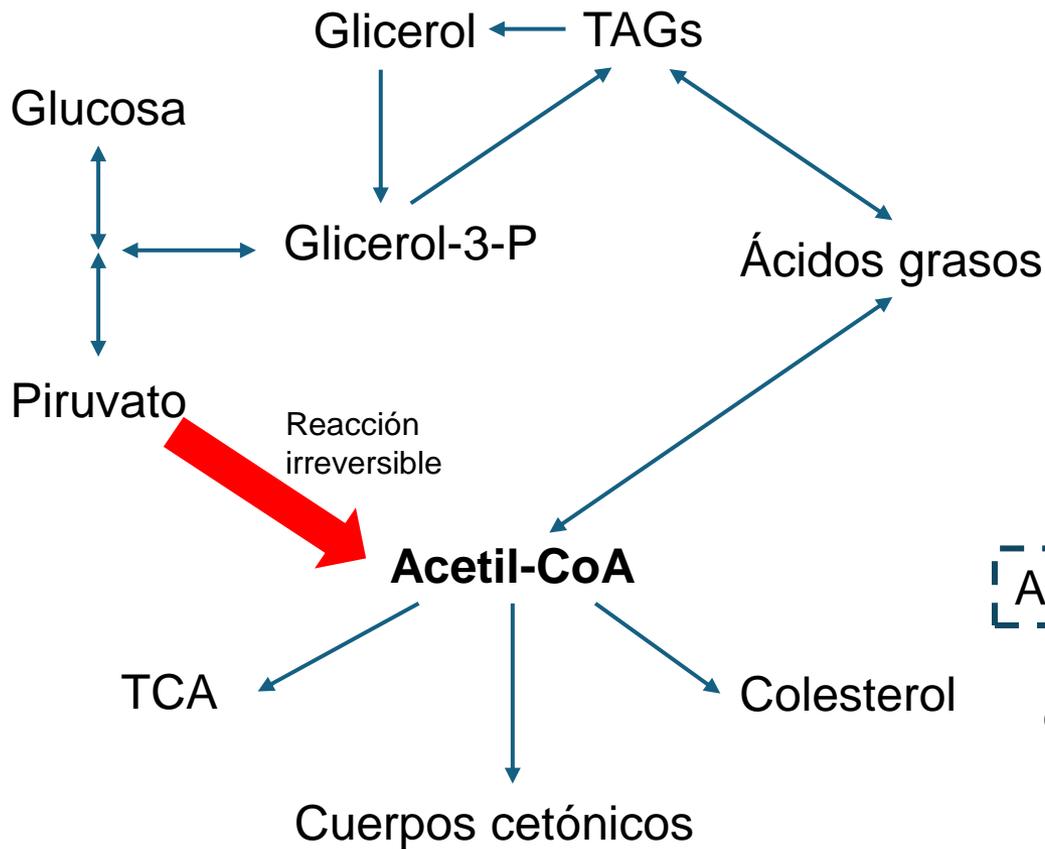


El catabolismo de triacilgliceroles se compone de dos metabolismos, el de los ácidos grasos y el del glicerol. Los ácidos grasos se emplean para generar acetil-CoA vía beta-oxidación. El acetil-CoA es el precursor de los cuerpos cetónicos, una familia de compuestos relevantes durante situaciones de baja glucosa en sangre.

El glicerol puede reutilizarse para generar TAGs, para generar glucosa o degradarse para dar piruvato.

TAG: Triacilglicerol
*: Principales tejidos

El Acetil-CoA es la piedra angular del metabolismo de lípidos



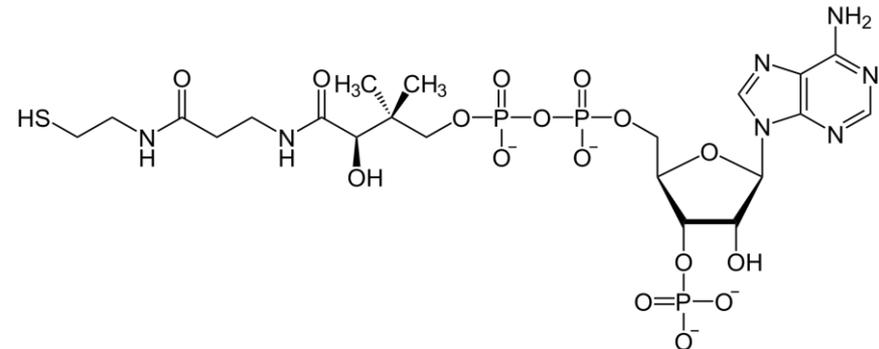
Los ácidos grasos, como la glucosa, se degradan, principalmente a acetil-CoA.

El acetil-CoA puede ser incorporado al ciclo de Krebs para su degradación.

El acetil-CoA es, a su vez, el precursor de ácidos grasos, colesterol y cuerpos cetónicos.

Acetil-CoA: Acetato+ Coenzima A

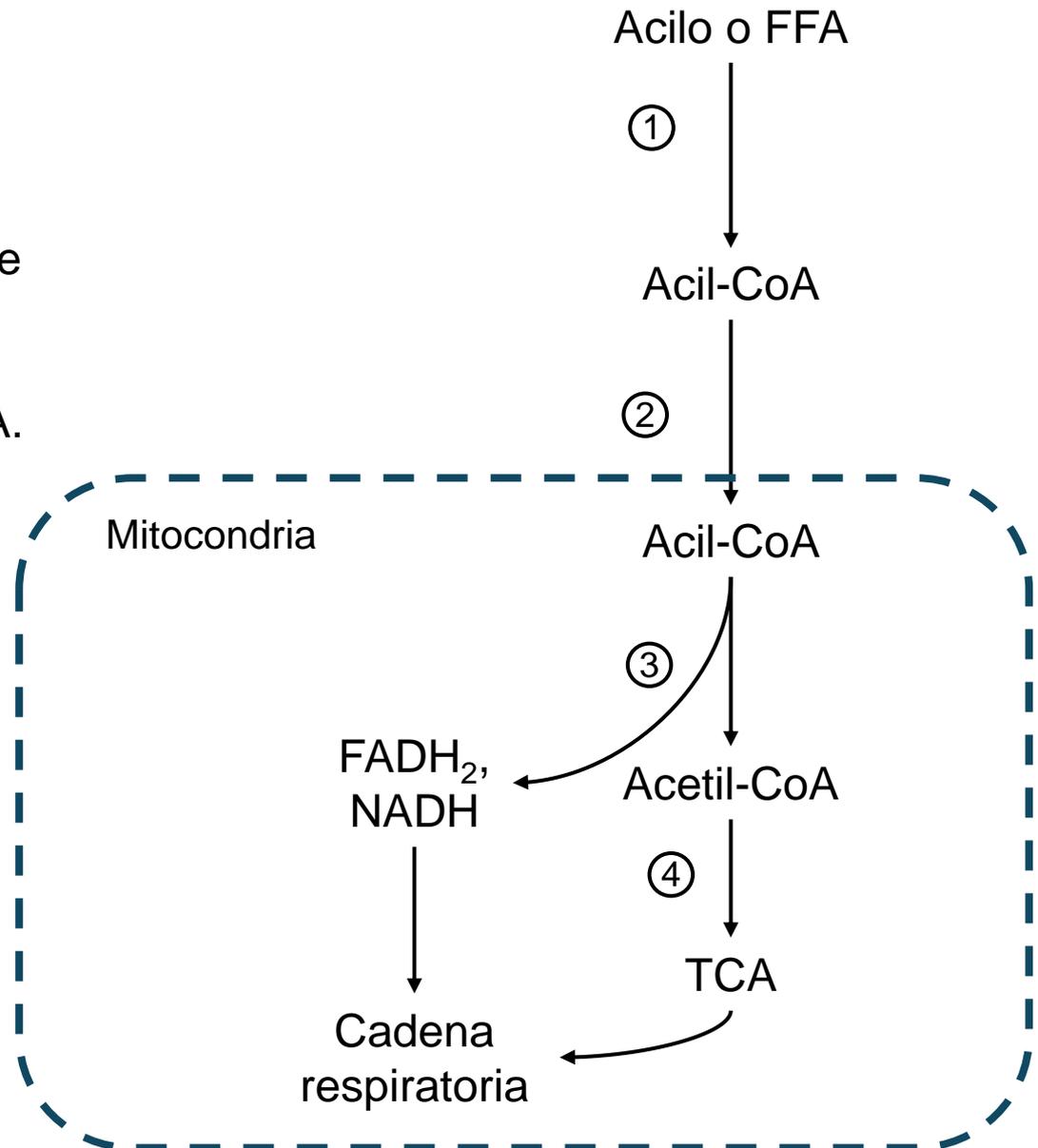
Coenzima A (forma libre), derivado de la vit. B5 o pantoténico.



Fuente imagen : Wikipedia

Visión general del catabolismo de ácidos grasos: Beta-oxidación

- 1) Activación del ácido graso.
- 2) Transporte a la mitocondria.
- 3) Beta-oxidación, generación de acetil-CoA y poder reductor.
- 4) Entrada del acetil-CoA al TCA.



Metabolismo de TAGs

Triacilglicerol, triglicérido, o TAG

-Los triacilgliceroles (TAGs) son la principal forma de **almacenamiento de energía**. Tipo de grasa (ésteres de ácidos graso/s con glicerol).

-Se componen de un glicerol y tres ácidos grasos.

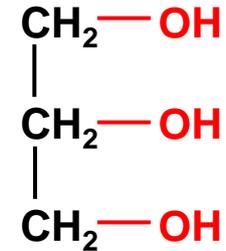
-Los ácidos grasos del TAG se clasifican en función de diversos parámetros como la presencia de dobles enlaces, o insaturaciones, o de la longitud de la cadena carbonada.

Cadena corta o SCFAs: C1-6

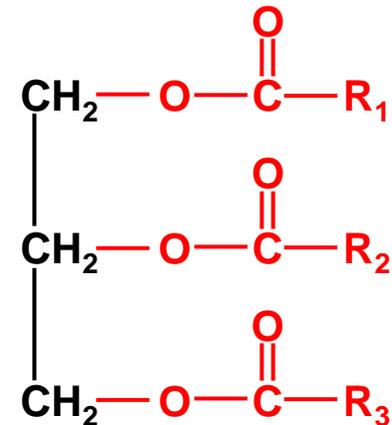
Cadena media: o MCFAs: C7-12

Cadena larga o LCFAs: C13-22

Cadena muy larga o VLCFAs: > C22)



Glicerol



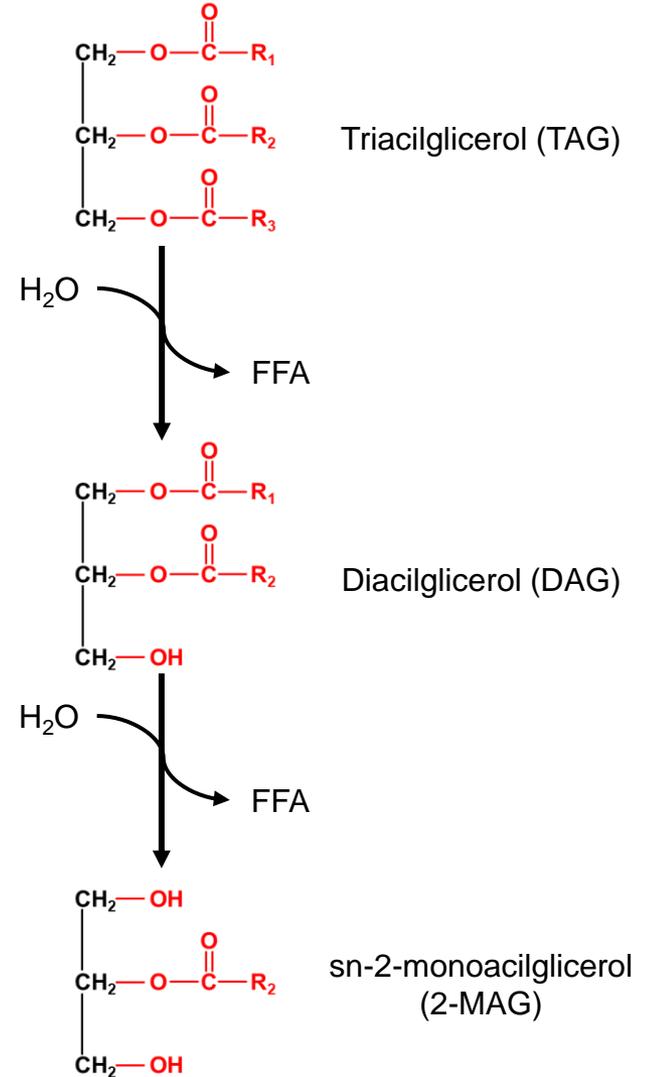
Triacilglicerol

Absorción de TAGs

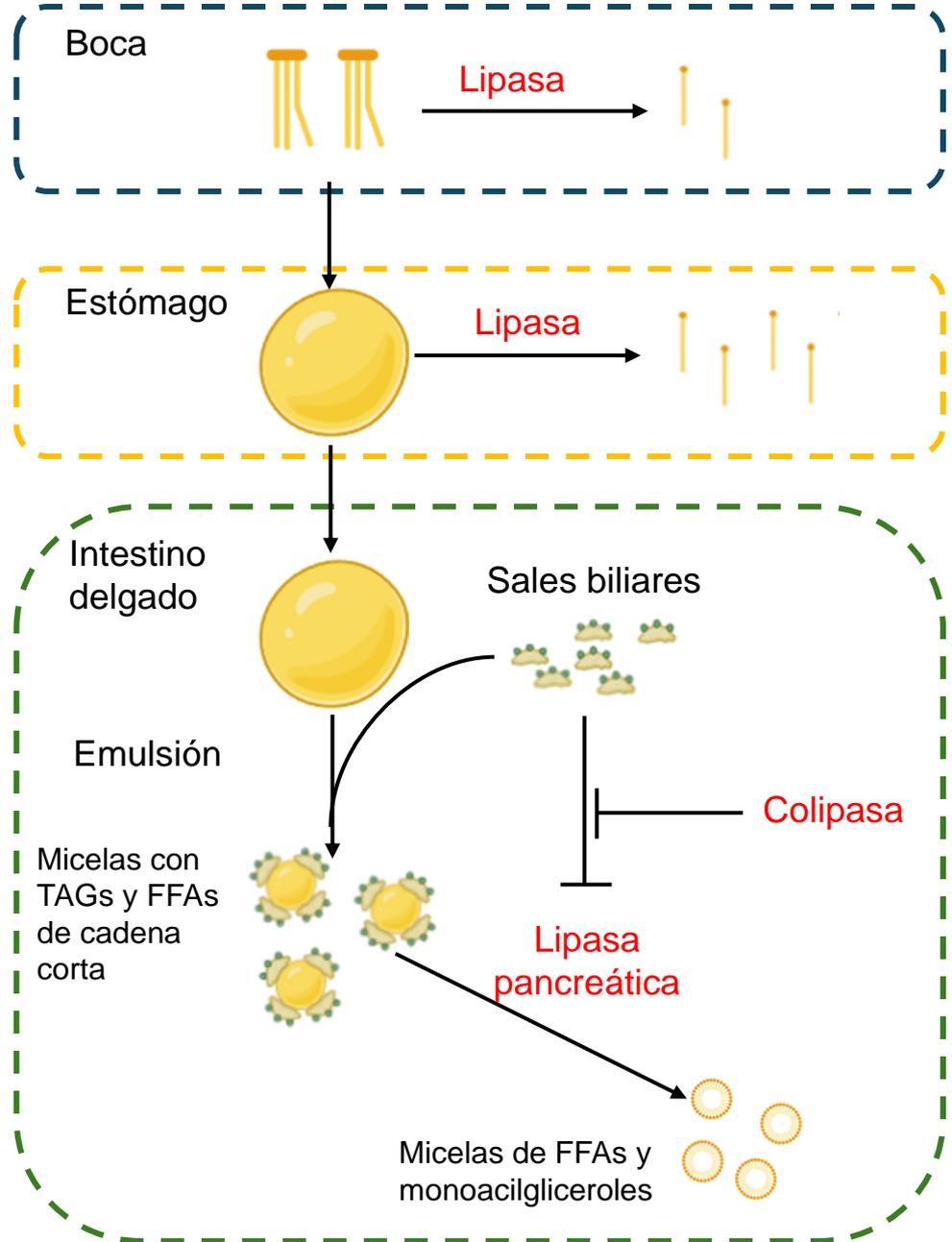
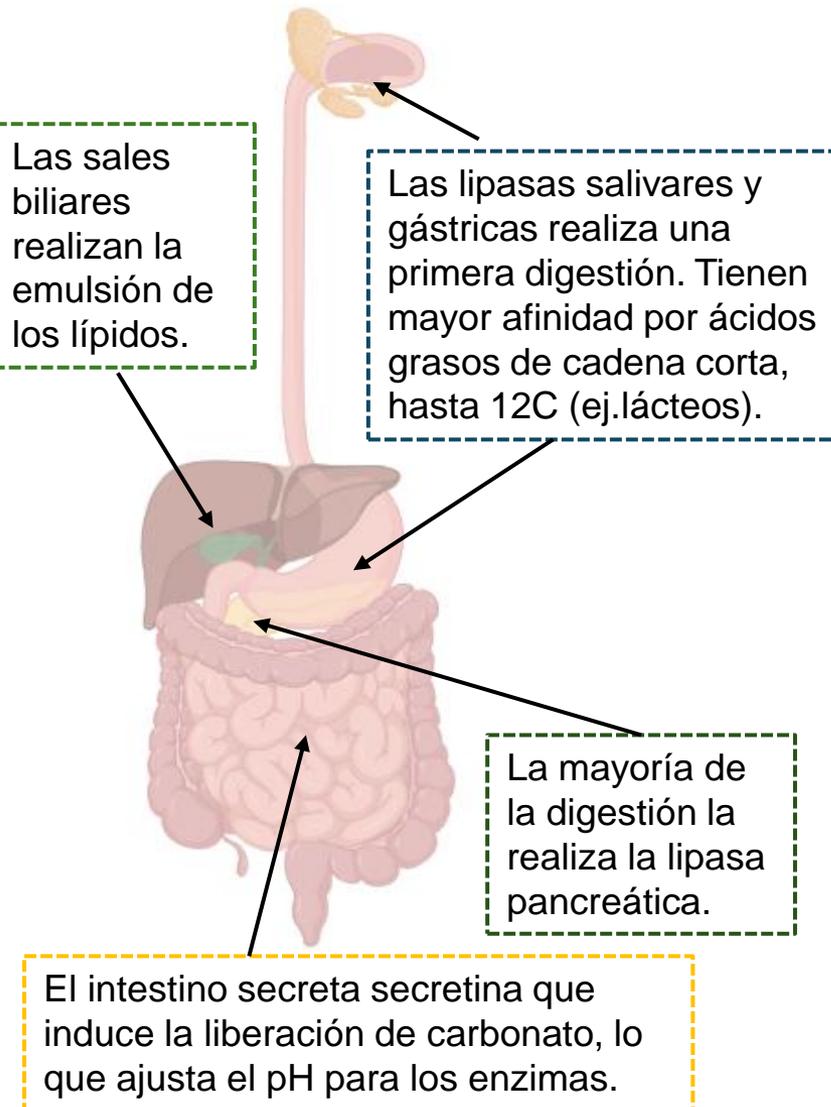
-La **absorción** de TAGs requiere que se hidrolicen los ácidos grasos en posición 1 y 3, formándose dos ácidos grasos libres (FFAs) y un monoacilglicerol (**sn-2-monoacilglicerol**).

-Cuando se degradan para la obtención de energía, se puede hidrolizar los tres ácidos grasos, dando lugar a glicerol y 3 ácidos grasos, acilos o FFAs.

-El glicerol sólo puede ser reutilizado por el **hígado**, y algo por el riñón, ya que son los tejidos con **glicerol quinasa**.

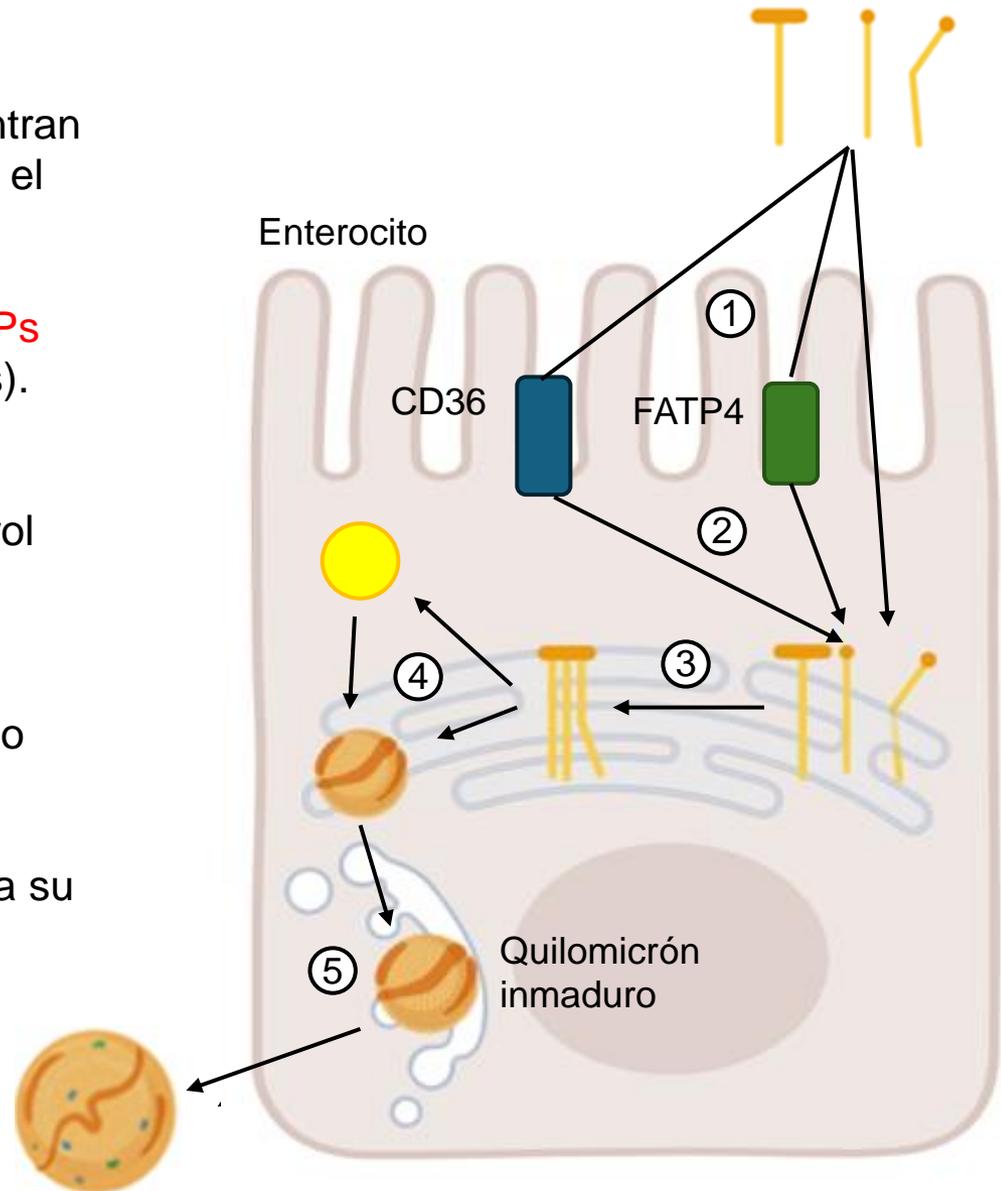


Absorción de TAGs

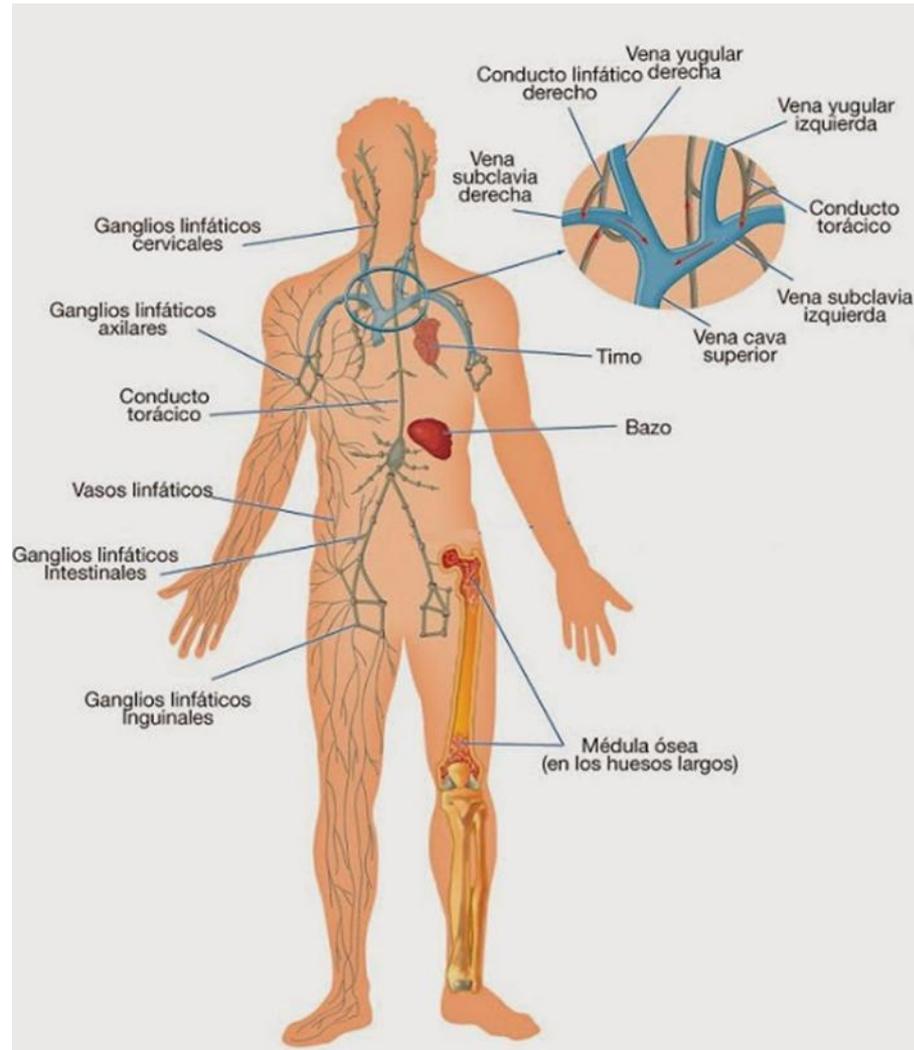


Absorción de TAGs

1. Los sn-2-monoacilgliceroles y los FFAs entran mediante, difusión, la translocasa **CD36** o el transportador **FATP4**.
2. Se transportan intracelularmente vía **FABPs** (Proteínas de transporte de ácidos grasos).
3. Los ácidos grasos son reesterificados a diacilglicerol, por la MGAT (Monoacilglicerol aciltransferasa); y a TAG por la DGAT (Diacilglicerol aciltransferasa).
4. Se pueden empaquetar en **quilomicrones** o acumular en gotas lipídicas.
5. Los quilomicrones se liberan a la linfa para su distribución a otros tejidos.



La liberación al sistema linfático hace que las partículas lleguen a los tejidos periféricos antes que al hígado



Después de una comida el plasma contiene una cantidad elevada de quilomicrones en emulsión.



PLASMA TRAS
UN PERIODO DE
AYUNO

DESPUES
DE UNA
COMIDA

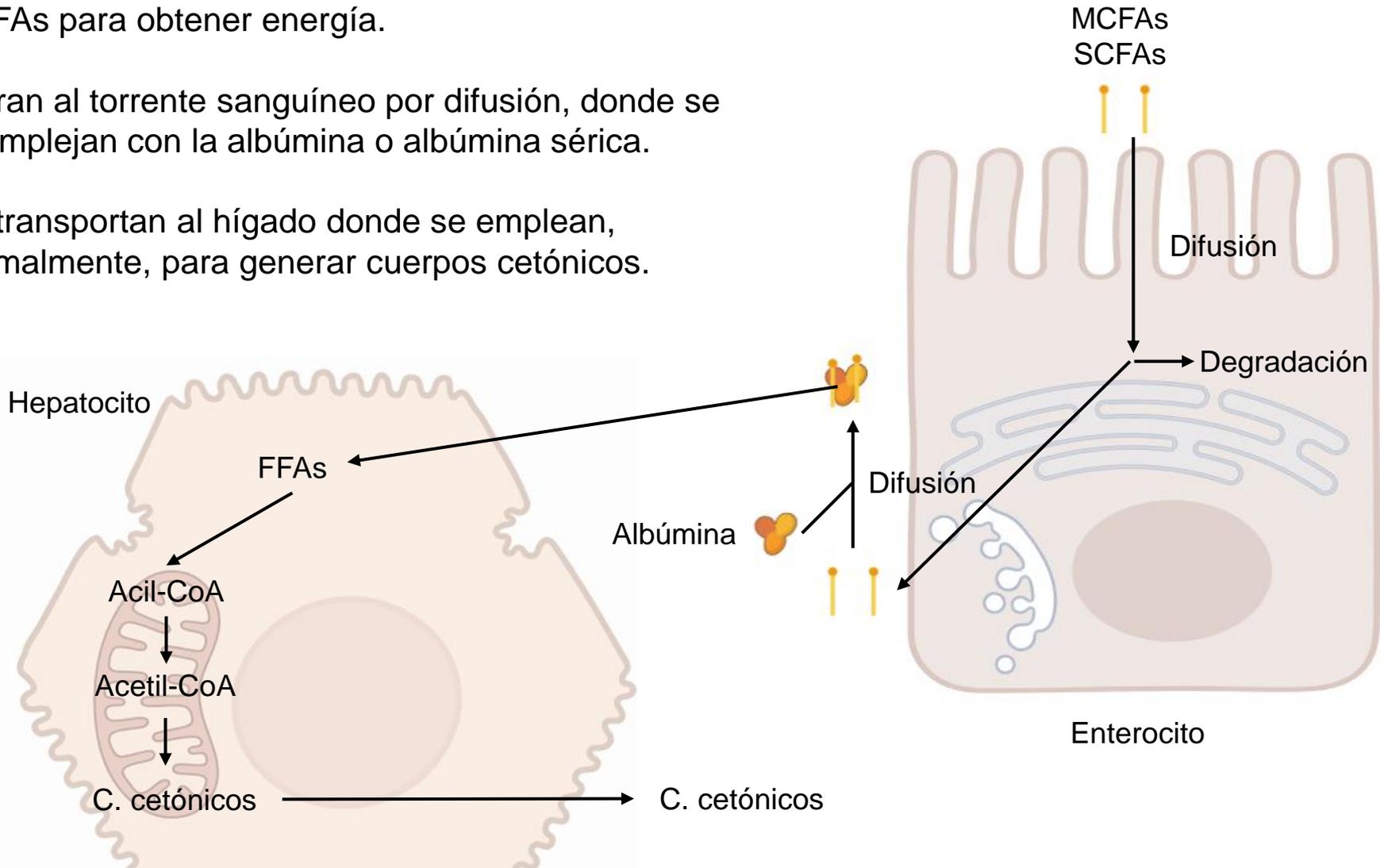
-La turbidez observada se debe a los quilomicrones.

-A las 12h después de una comida no debieran de quedar quilomicrones en circulación.

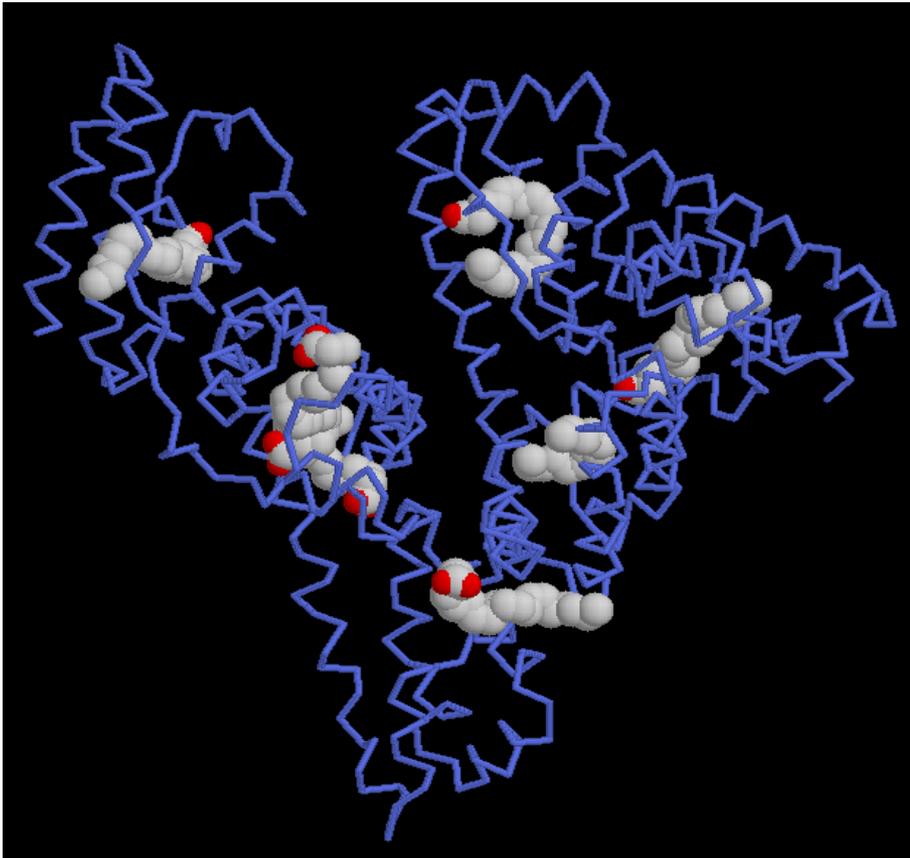
-En ciertas situaciones, como comidas especialmente altas en lípidos o ciertas patologías, se puede observar presencia o liberación de quilomicrones pasadas las 12h.

Absorción y transporte de SCFAs y MCFAs

- SCFAs y MCFAs entran por difusión pasiva.
- Las células del epitelio intestinal pueden degradar SCFAs para obtener energía.
- Entran al torrente sanguíneo por difusión, donde se acomplejan con la albúmina o albúmina sérica.
- Se transportan al hígado donde se emplean, normalmente, para generar cuerpos cetónicos.



Los ácidos grasos procedentes de los TAGs del tejido adiposo se transportan unidos a la albúmina. Cada molécula de albúmina puede transportar 6 moléculas de ácido graso.

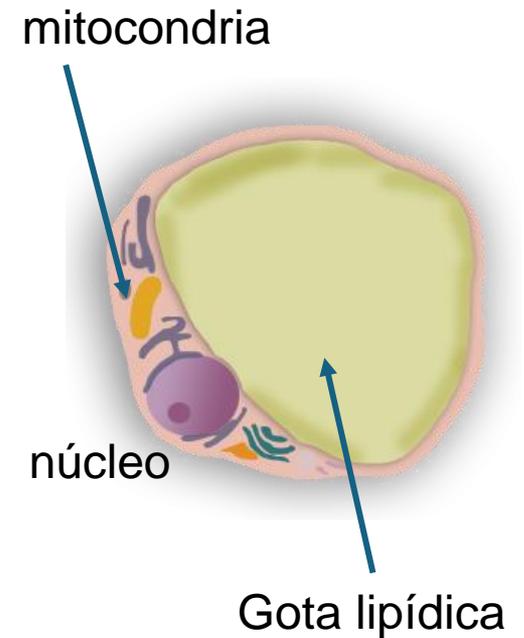
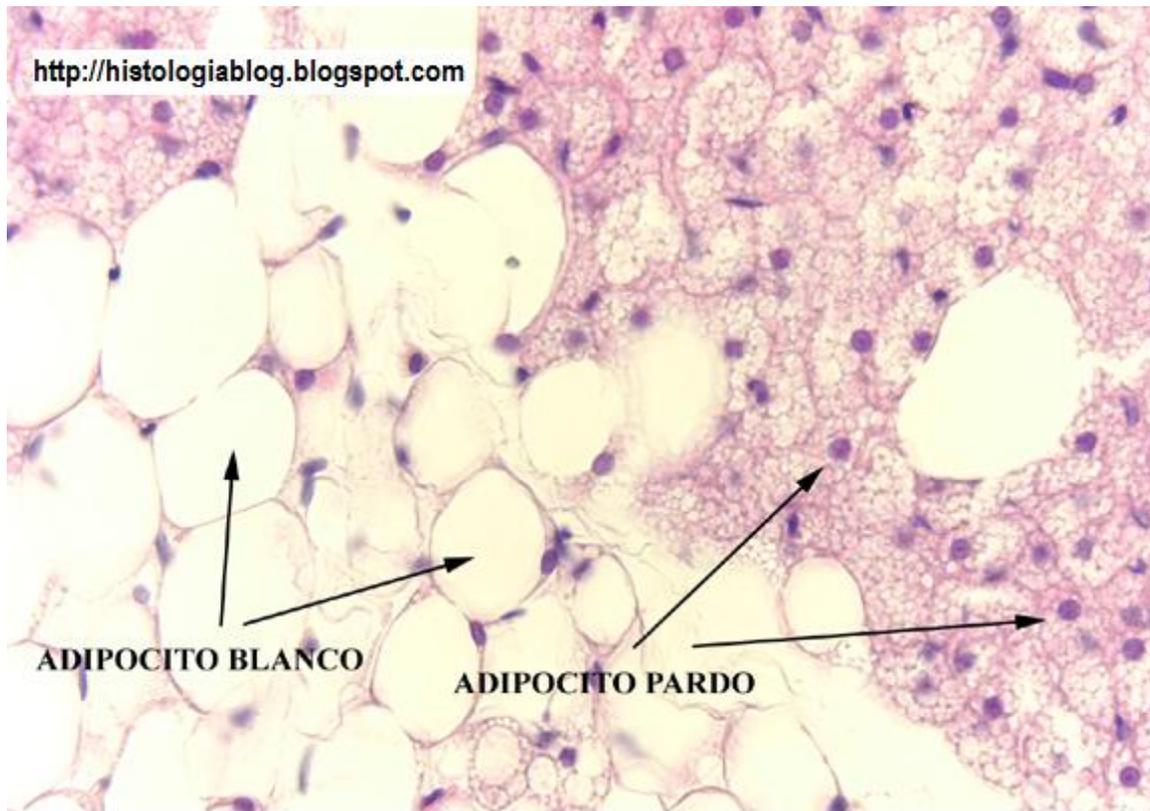


- El ácido graso libre (FFA) llega a los tejidos unido a albúmina.
- En la membrana del músculo/hígado una **proteína de transporte** la transfiere a una proteína de membrana de la familia **FABP** que a su vez los transfiere a otras proteínas de la familia que lo acompañan a la primera reacción de degradación

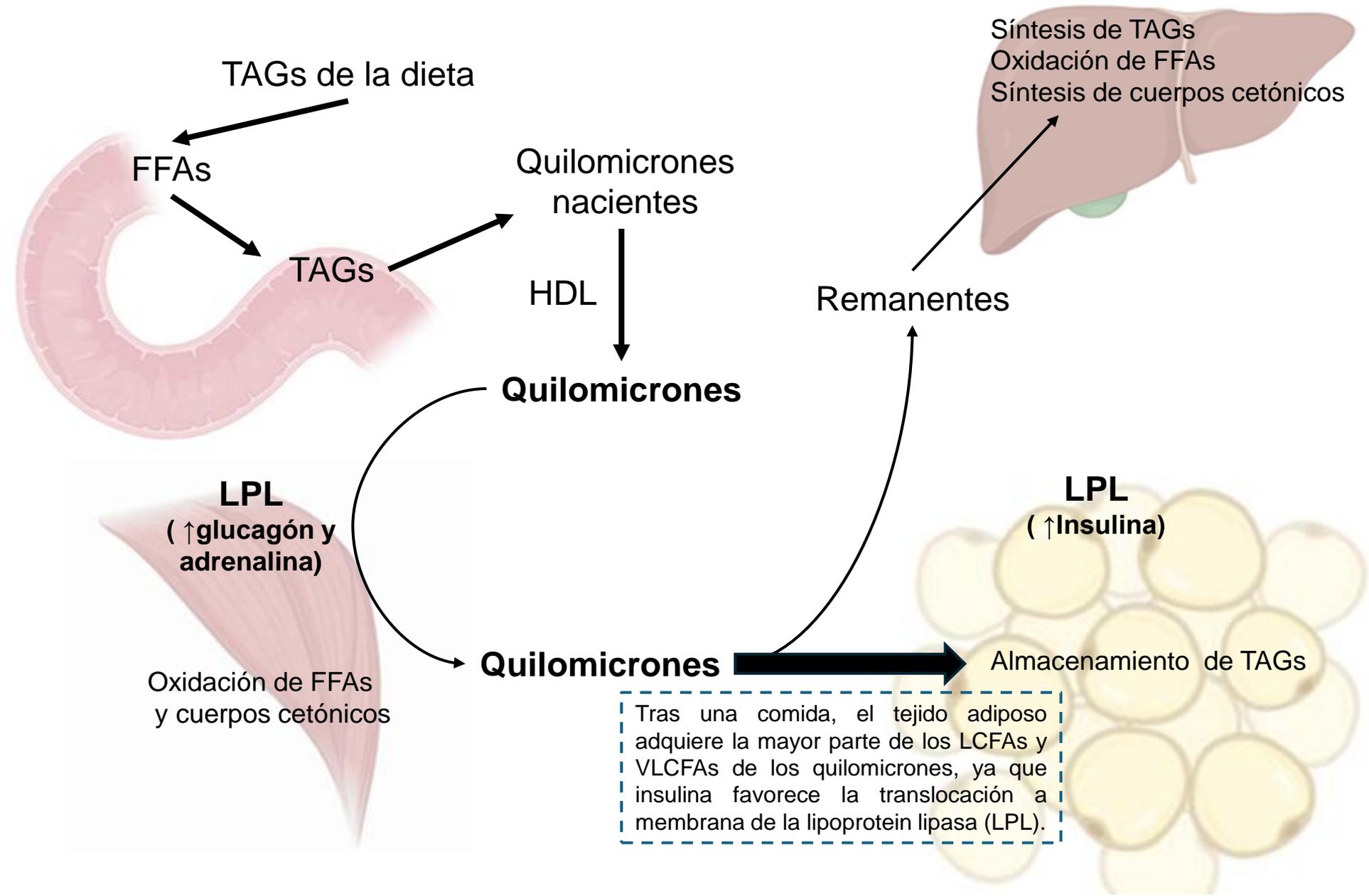
Origen de TAGs del tejido adiposo

Localización de las reservas de TAG en el adipocito

- Los TAGs de reserva están almacenados en gotas lipídicas que ocupan la mayor parte del citoplasma de los adipocitos.
- Las gotas están rodeadas de unas proteínas que se denominan de forma genérica **perilipinas**.



Los TAGs del tejido adiposo: Periodo postpandrial



Los TAGs del tejido adiposo: Entrada de FFAs a la células

Lipoproteína

Albúmina

SCFAs
MCFAs

LPL
(Lipoproteinlipasa)

FFAs

Difusión
pasiva

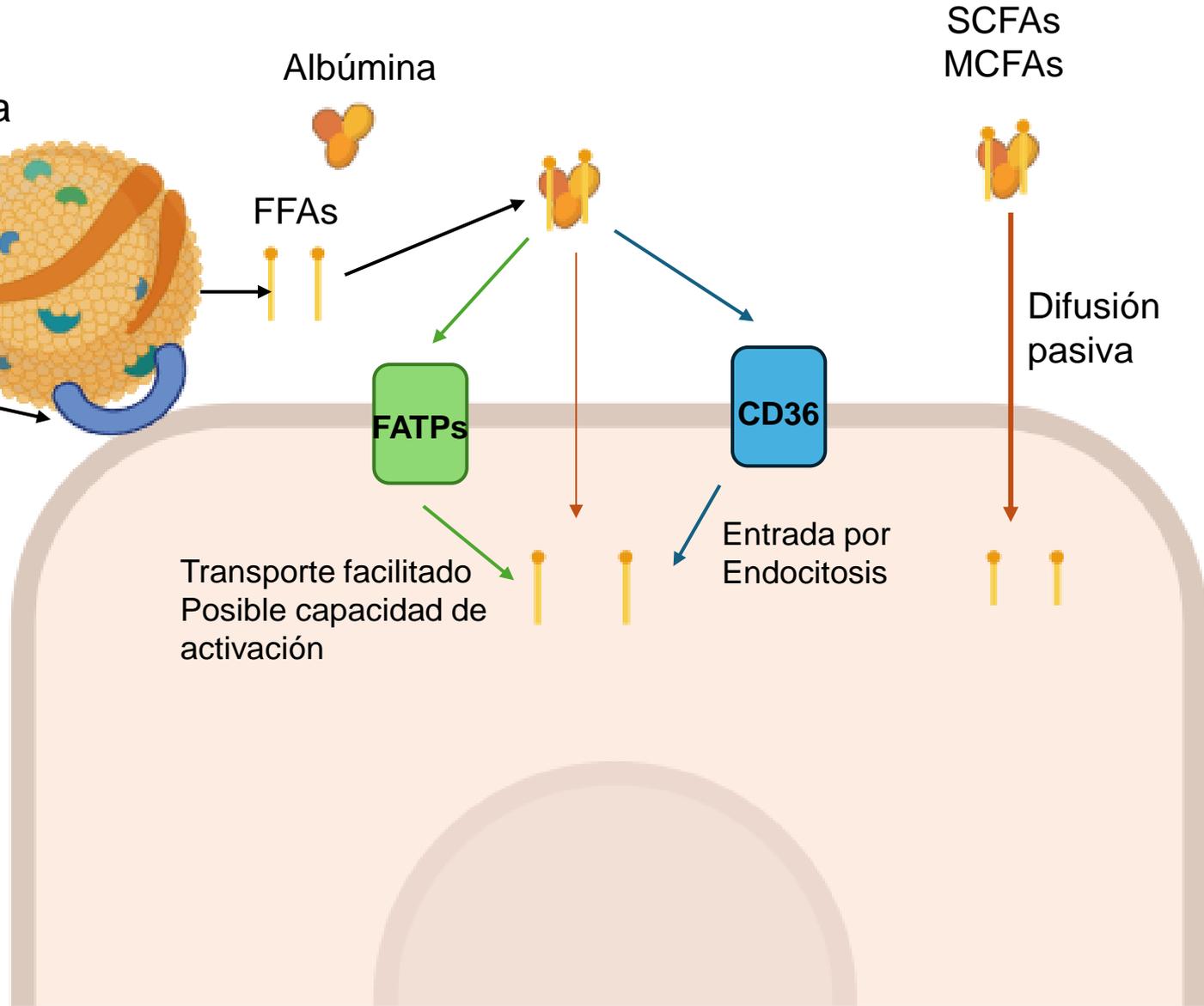
FATPs

CD36

Transporte facilitado
Posible capacidad de
activación

Entrada por
Endocitosis

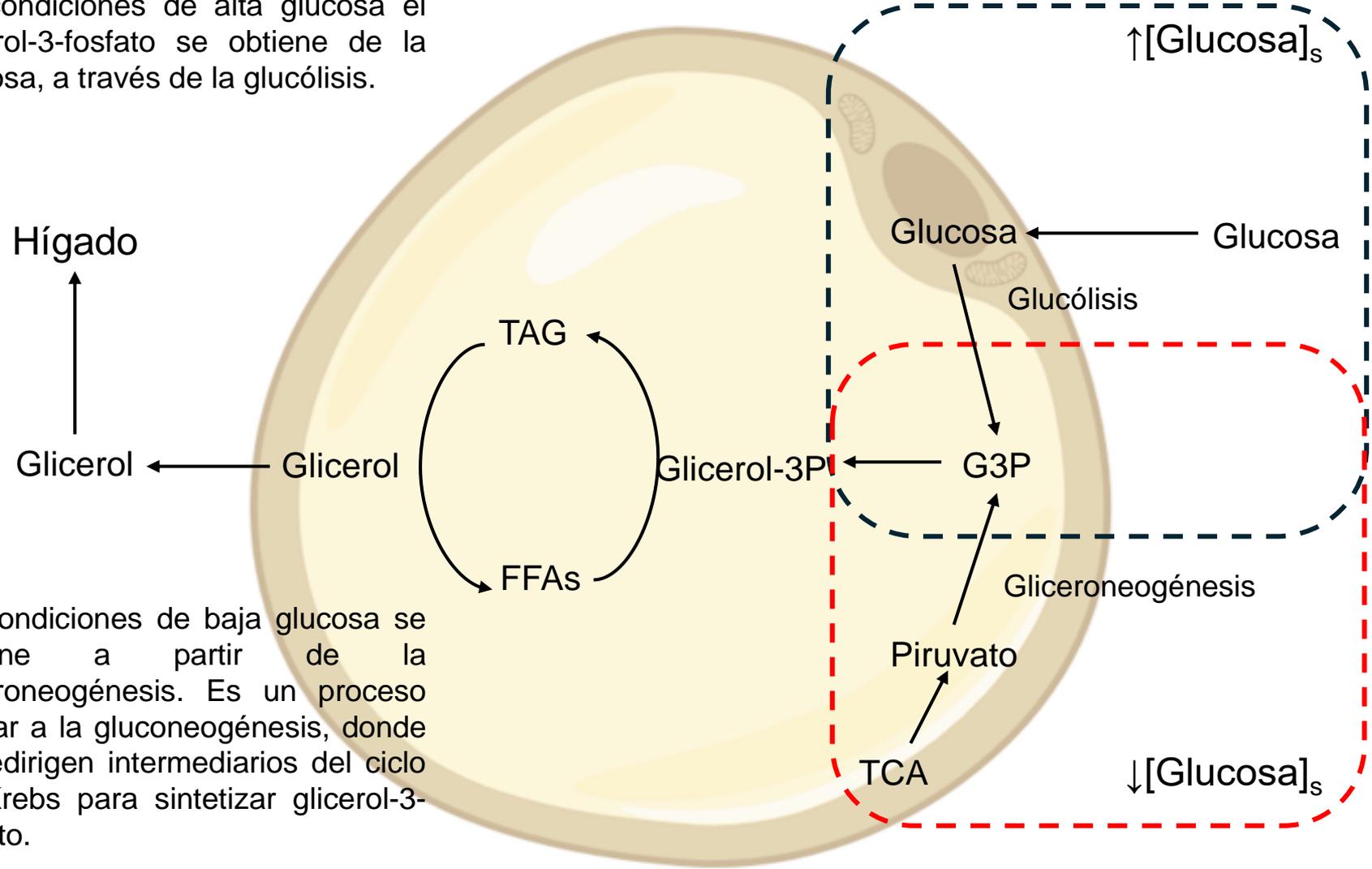
La lipoproteinlipasa o LPL, es una lipasa que libera FFAs. Se transloca a membrana en respuesta a estímulos. Los FFAs pueden interactuar con albúmina y ser transportados al interior de la células mediante el receptor scavenger CD36 o los transportadores de la familia FABP. Este tipo de transportadores se cree que activan al FFA para favorecer su transporte por gradiente.



Los TAGs del tejido adiposo: Nivel basal de degradación y reesterificación, obtención de glicerol-3-fosfato.

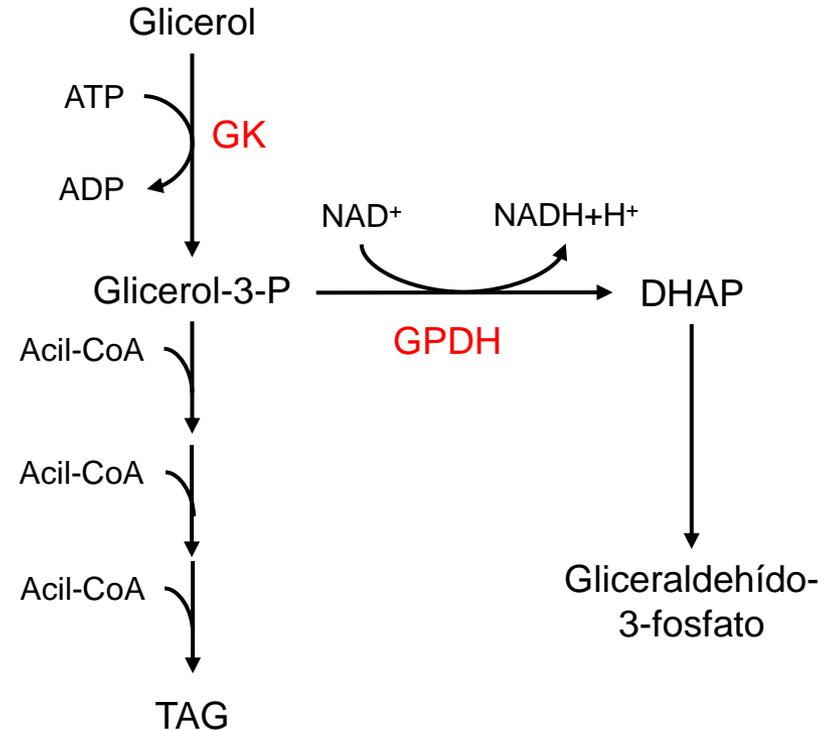
En condiciones de alta glucosa el glicerol-3-fosfato se obtiene de la glucosa, a través de la glucólisis.

En condiciones de baja glucosa se obtiene a partir de la gliceroneogénesis. Es un proceso similar a la gluconeogénesis, donde se redirigen intermediarios del ciclo de Krebs para sintetizar glicerol-3-fosfato.



El destino del glicerol

- El glicerol sólo puede ser convertido en glicerol-3-fosfato en el hígado (y algo en los riñones), por la acción de la **glicerol quinasa (GK)**.
- El glicerol-3-fosfato se puede reesterificar o convertir en DHAP (dihidroxiacetona fosfato), por la **glicerol-3-fosfato deshidrogenasa (GPDH)**.
- El DHAP se convertirá en gliceraldehído-3-fosfato, el cual se empleará para la generación de glucosa o piruvato.

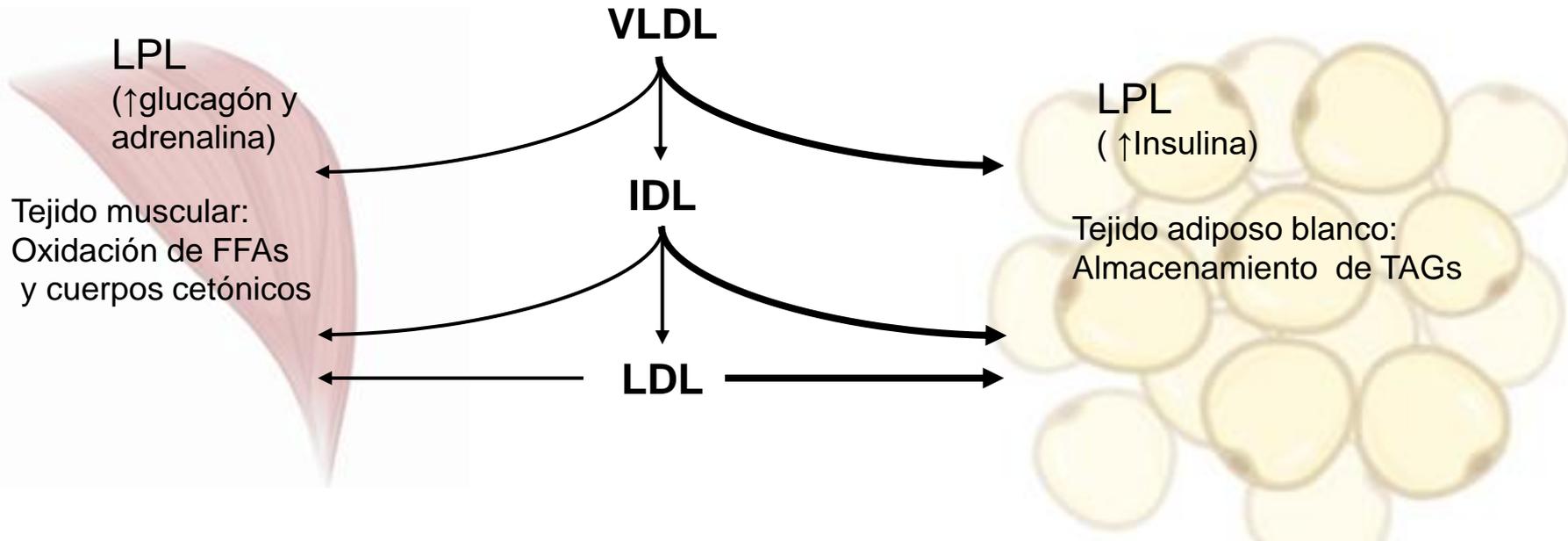
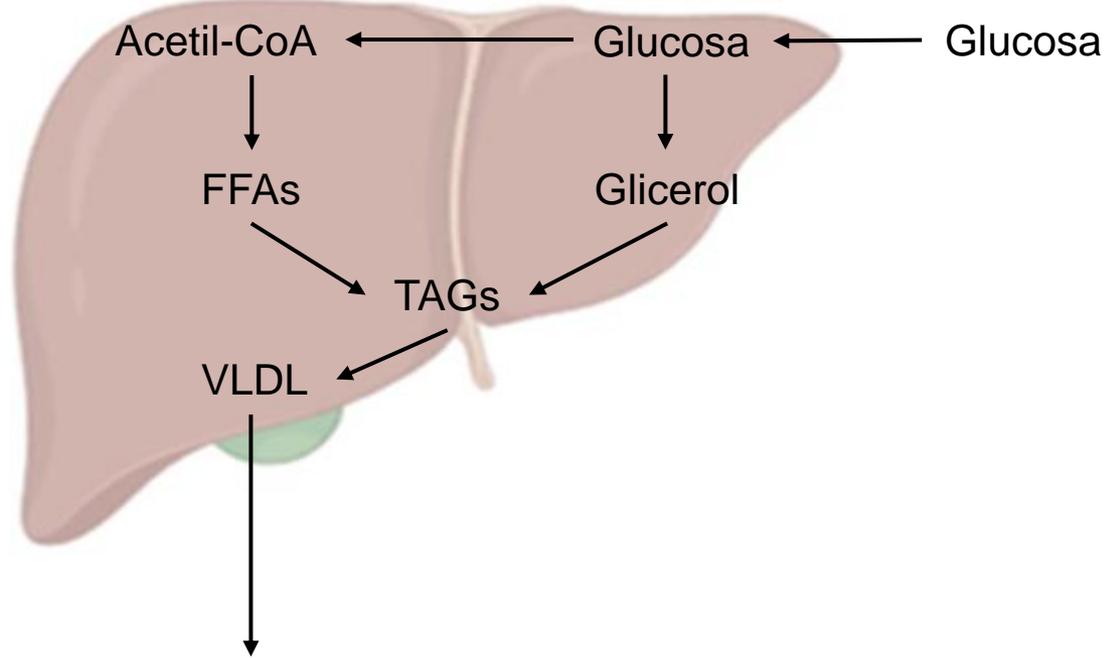


Los TAGs del tejido adiposo: Síntesis hepática

↑[Glucosa]sangre

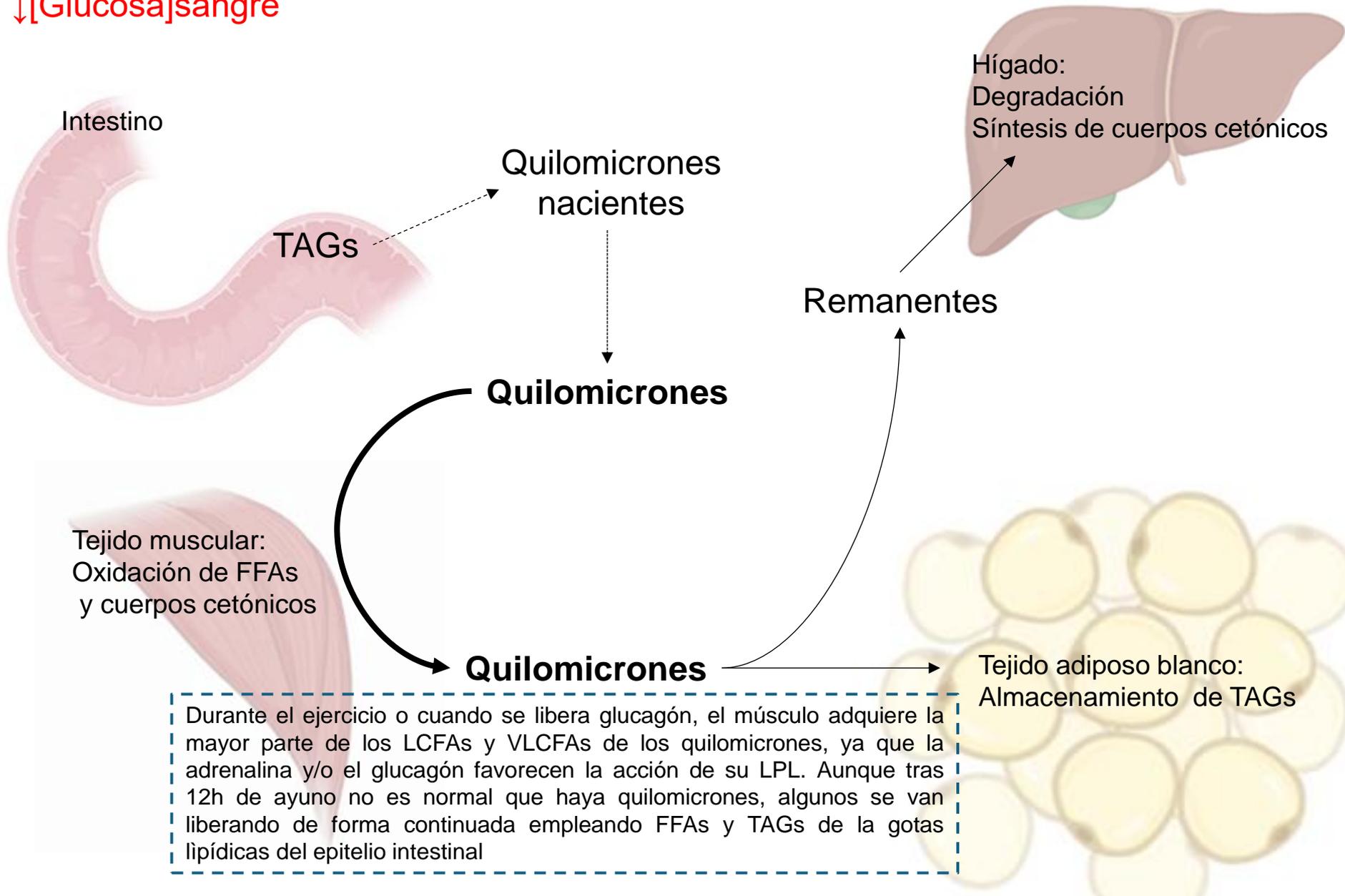
Los TAGs sintetizados en el hígado se distribuyen a los tejidos periféricos vía lipoproteínas de muy baja densidad o VLDL. La mayoría son captados por el tejido adiposo blanco para su almacenamiento.

Otros tejidos, como el músculo, los captan para su oxidación, aunque tienen cierta capacidad para acumularlos.



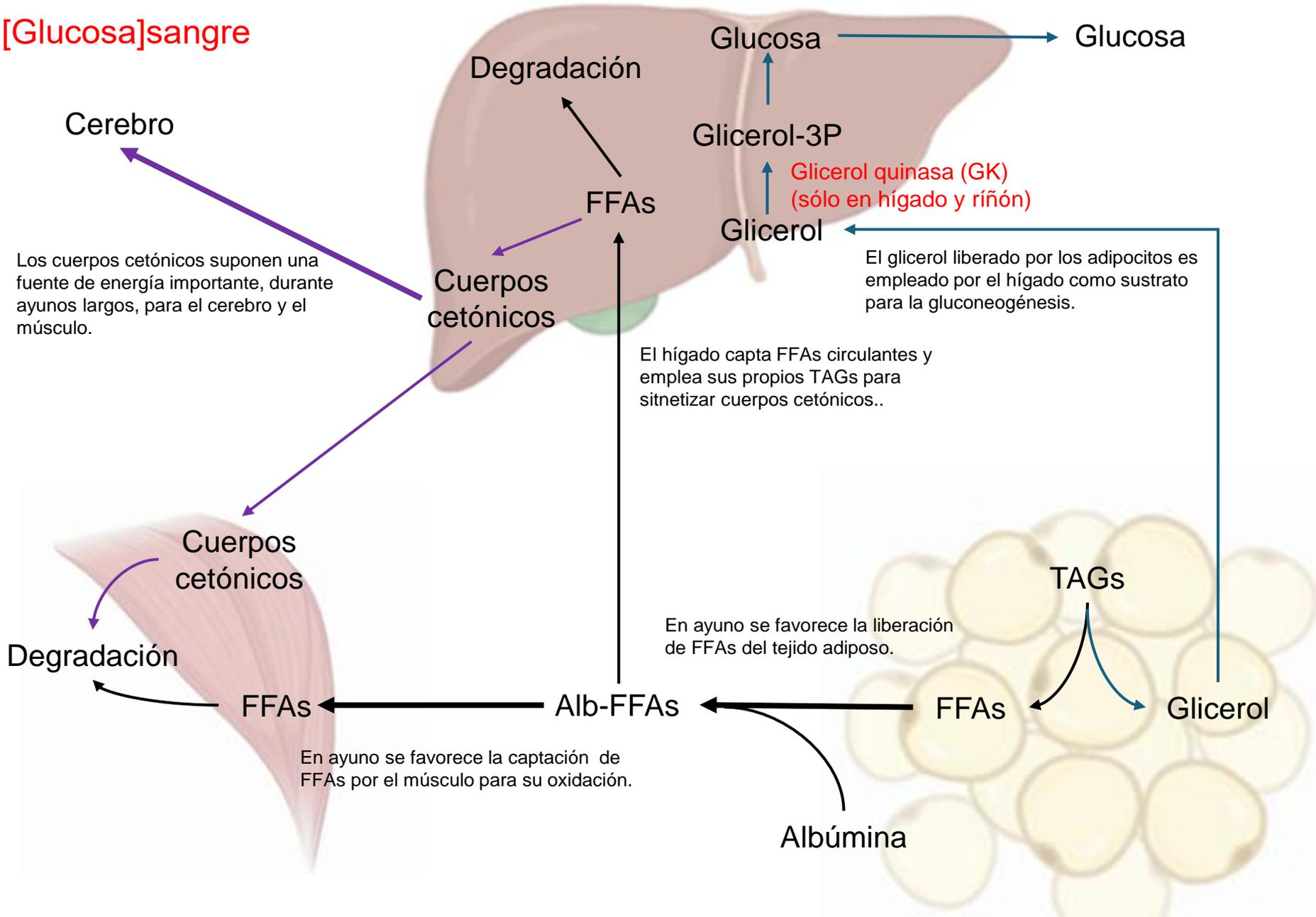
Los TAGs del tejido adiposo: TAGs de la dieta II

↓[Glucosa]sangre



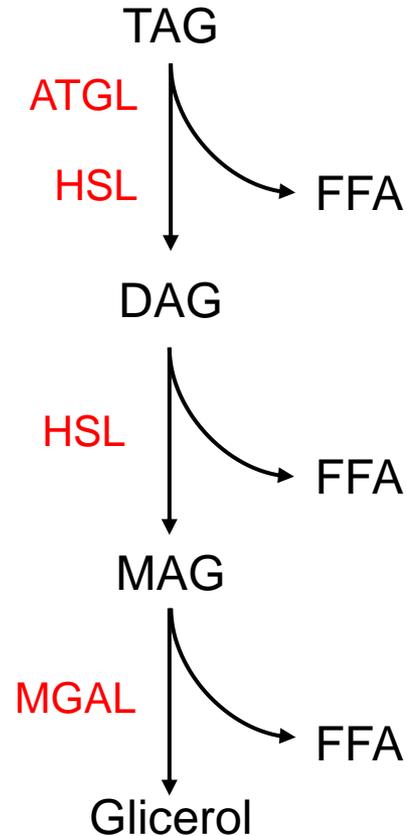
Los TAGs del tejido adiposo: Ayuno

↓ [Glucosa] sangre



Liberación de FFAs en gotas lipídicas

- La lipasa sensible a hormonas (**HSL**) es la principal encargada de la liberación de ácidos grasos de los TAGs.
- La HSL realiza las dos primeras hidrólisis.
- La actividad de HSL está regulada positivamente por glucagón y adrenalina, vía **PKA** (Proteína quinasa A o proteína quinasa dependiente de AMPc A).
- La HSL sólo se expresa en adipocitos y células esteroideogénicas.
- La primera reacción la puede realizar también la lipasa de triacilglicérols o **ATGL**, que está regulada negativamente por insulina.



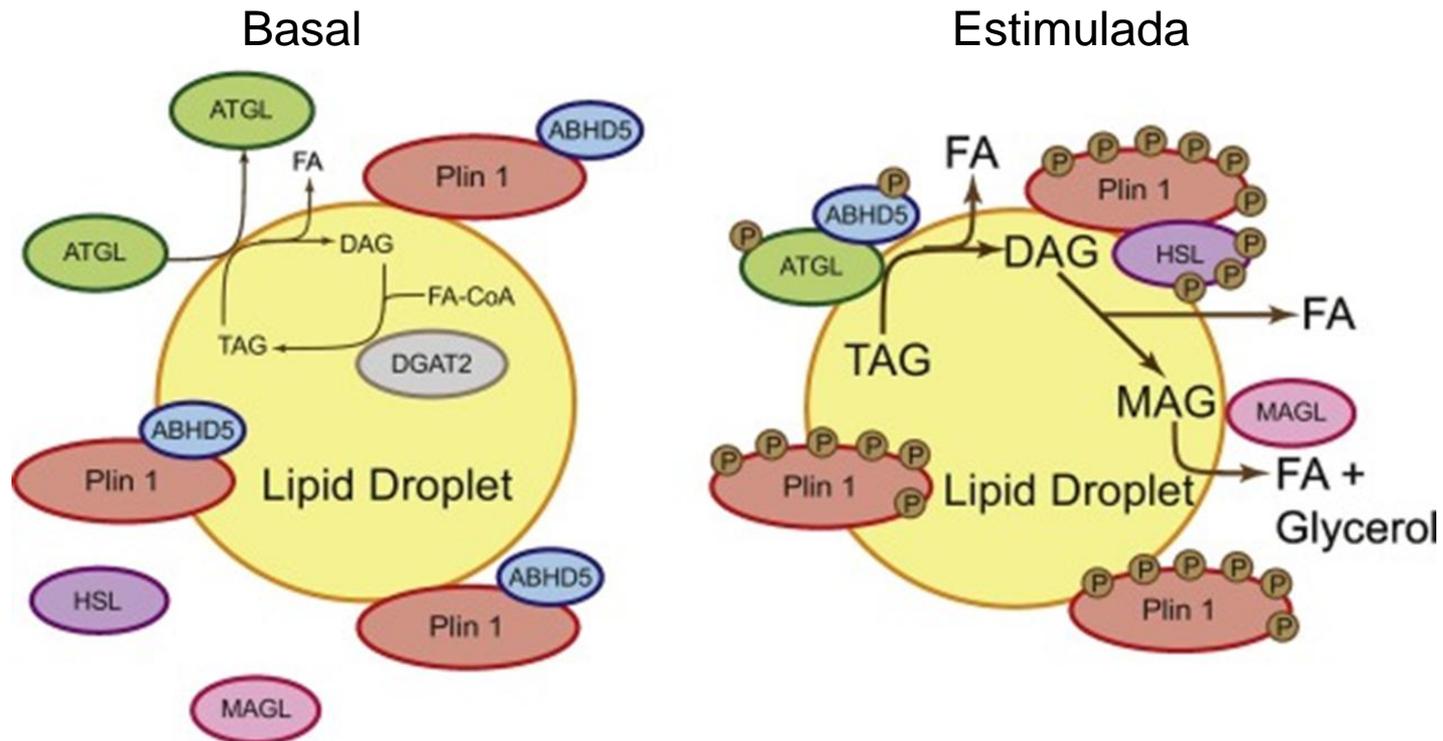
DAG: Diacilglicérol

MAG: Monoacilglicérol

MGAL: Monoacilglicérol lipasa

Liberación de FFAs en gotas lipídicas

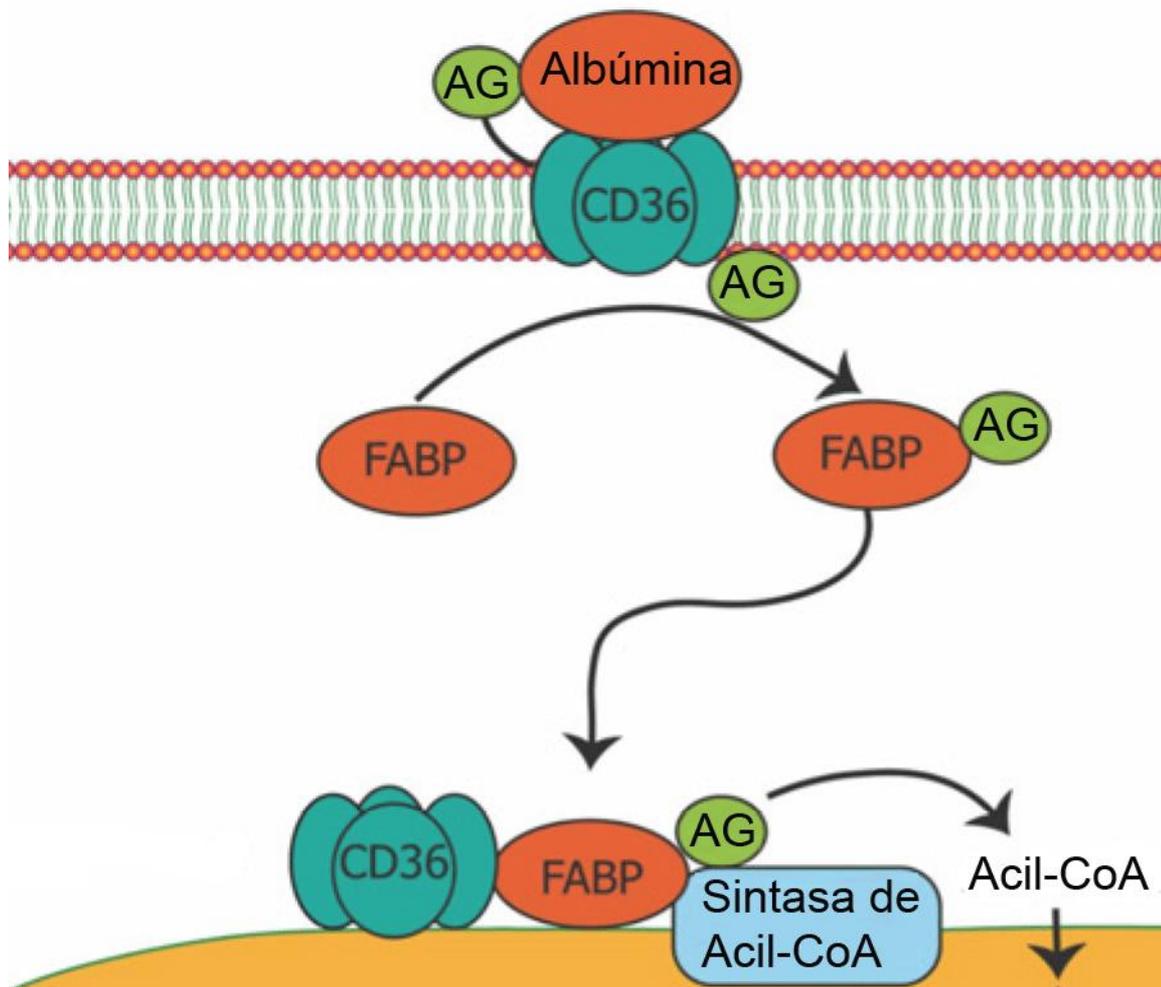
- Para acceder a los TAGs, la **HSL** requiere de la fosforilación de perilipinas (PLINs) por **PKA**. Las perilipinas fosforiladas no impiden el acceso de HSL.
- La PKA fosforila a HSL incrementando actividad e hidrofobicidad, lo que induce su asociación a las gotas lipídicas.



Transporte intracelular de ácidos grasos

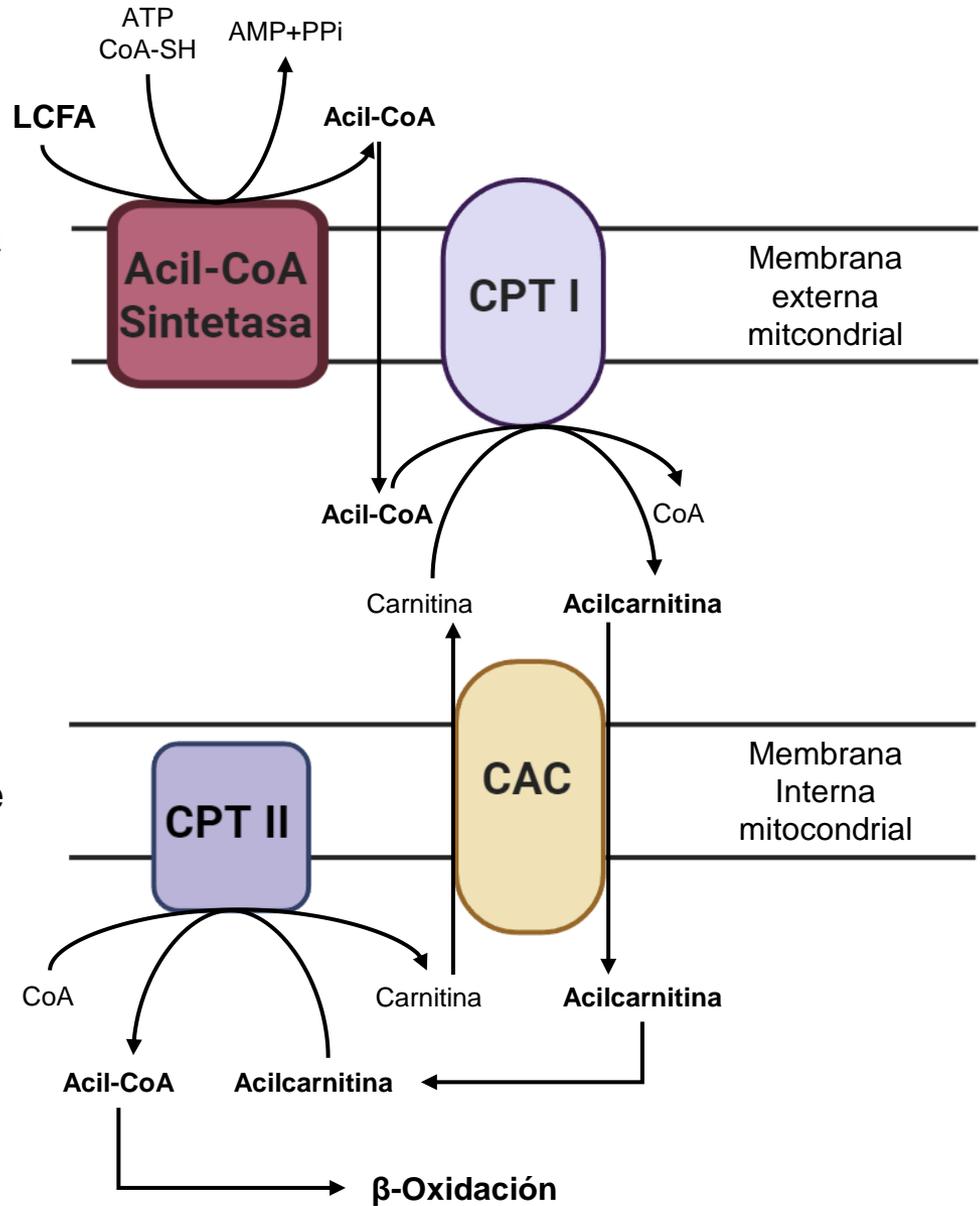
Papel de las proteínas de unión a ácidos grasos (FABP): Transporte intracelular

- FABPs: Familia de proteínas de unión a ácidos grasos. Se unen a los FFAs para su transporte en el citoplasma.
- Presentan expresión dependiente del tipo de tejido.
- En sangre actúan como biomarcadores de diversas enfermedades metabólicas o de daño en tejidos (ej. L-FABP como marcador de daño hepático).



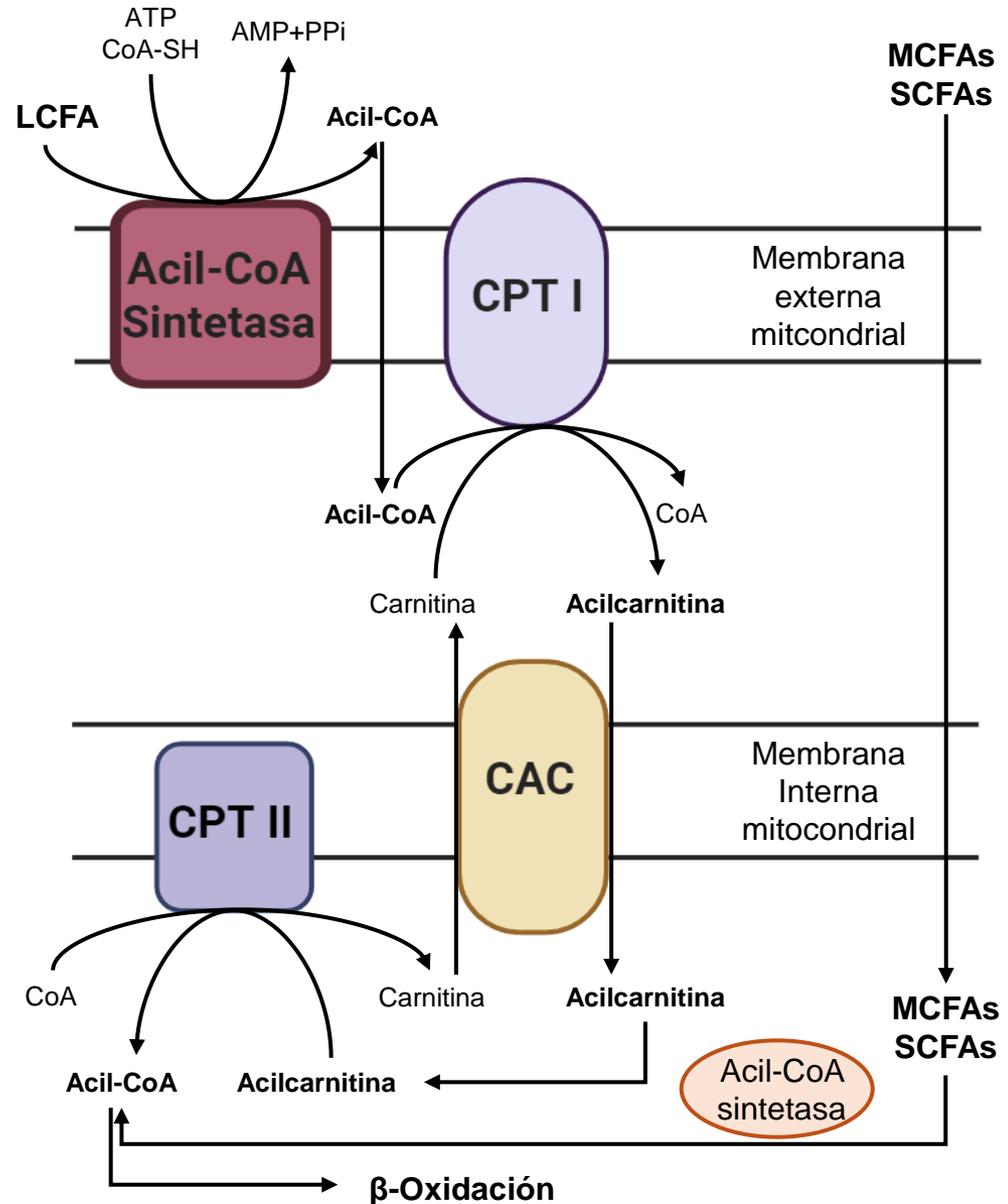
Transporte a la mitocondria: Activación del ácido graso

- El primer paso es la **activación** del acilo a acilo-CoA.
- Equivalente al gasto de **2 ATPs**.
- El enzima que lo cataliza está en la membrana externa mitocondrial, es la **acil-CoA sintetasa** o tiokinasa.
- Este sistema es para **LCFA**.
- Está también presente en membranas de ER y perisoxomas.



Transporte a la mitocondria: Activación del ácido graso

- El **transporte** a la matrix mitocondrial requiere de la unión a carnitina por la carnitin-palmitoil transferasa I (**CPTI**).
- El **Transportador** de carnitina/Acil-carnitina (**CAC**) es el encargado de realizar el antiporte en estequiometría 1:1. CAC no reconoce ácidos grasos de más de 18C.
- En la **mitocondria** el acil-CoA se separa por la Carnitin-palmitoil transferasa II (**CPTII**).
- MCFAs y SCFAs difunden hasta la matrix donde son activados.
- ¿Y los VLCFAs? Lo veremos más adelante.

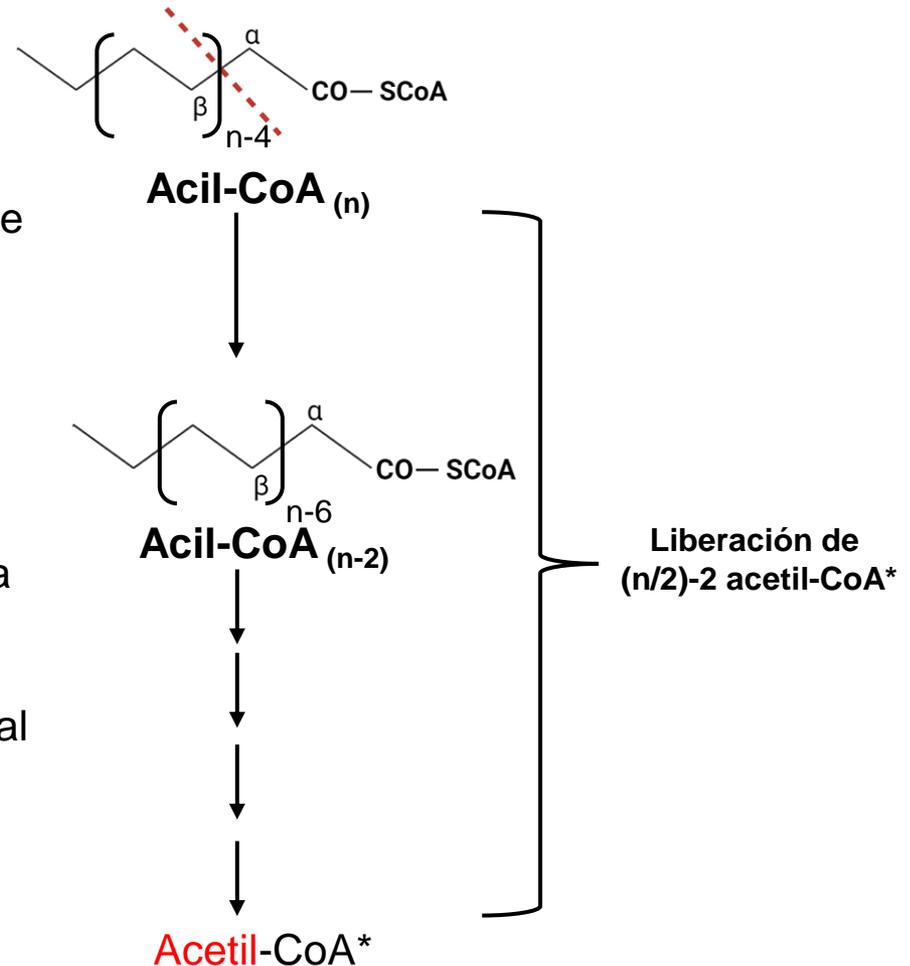


Beta oxidación de ácidos grasos y su regulación

Vista general de la beta-oxidación

- La beta-oxidación es el proceso por el cual se degradan los ácidos grasos a acetil-CoA, generando poder reductor.
- Se empiezan degradando por el extremo activado, liberando el carbono C1 y C2.
- Se denomina beta-oxidación porque se oxida el carbono C3, que está en posición beta.
- El proceso se repite un número de ciclos igual al $n^{\circ}C/2$, redondeando hacia abajo.

*:No se aplica para ácidos grasos con número impar de carbonos.



Proceso general de la beta-oxidación

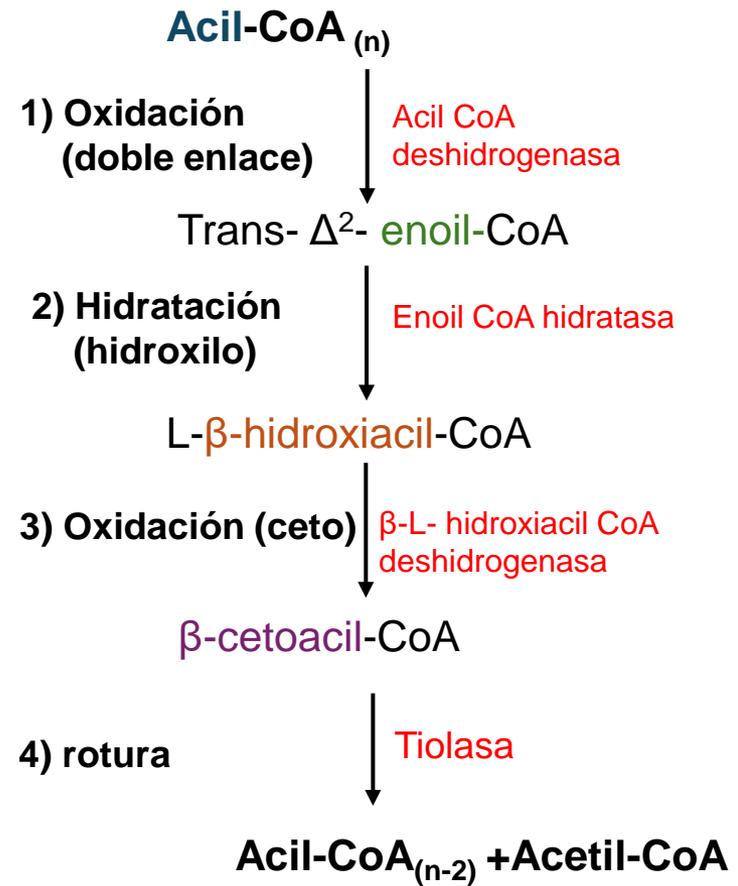
Cada ciclo de la beta-oxidación se compone de cuatro pasos:

El primer paso es una deshidrogenación, reduciéndose un FAD+ al recibir dos protones, uno del carbono alfa y otro del carbono beta.

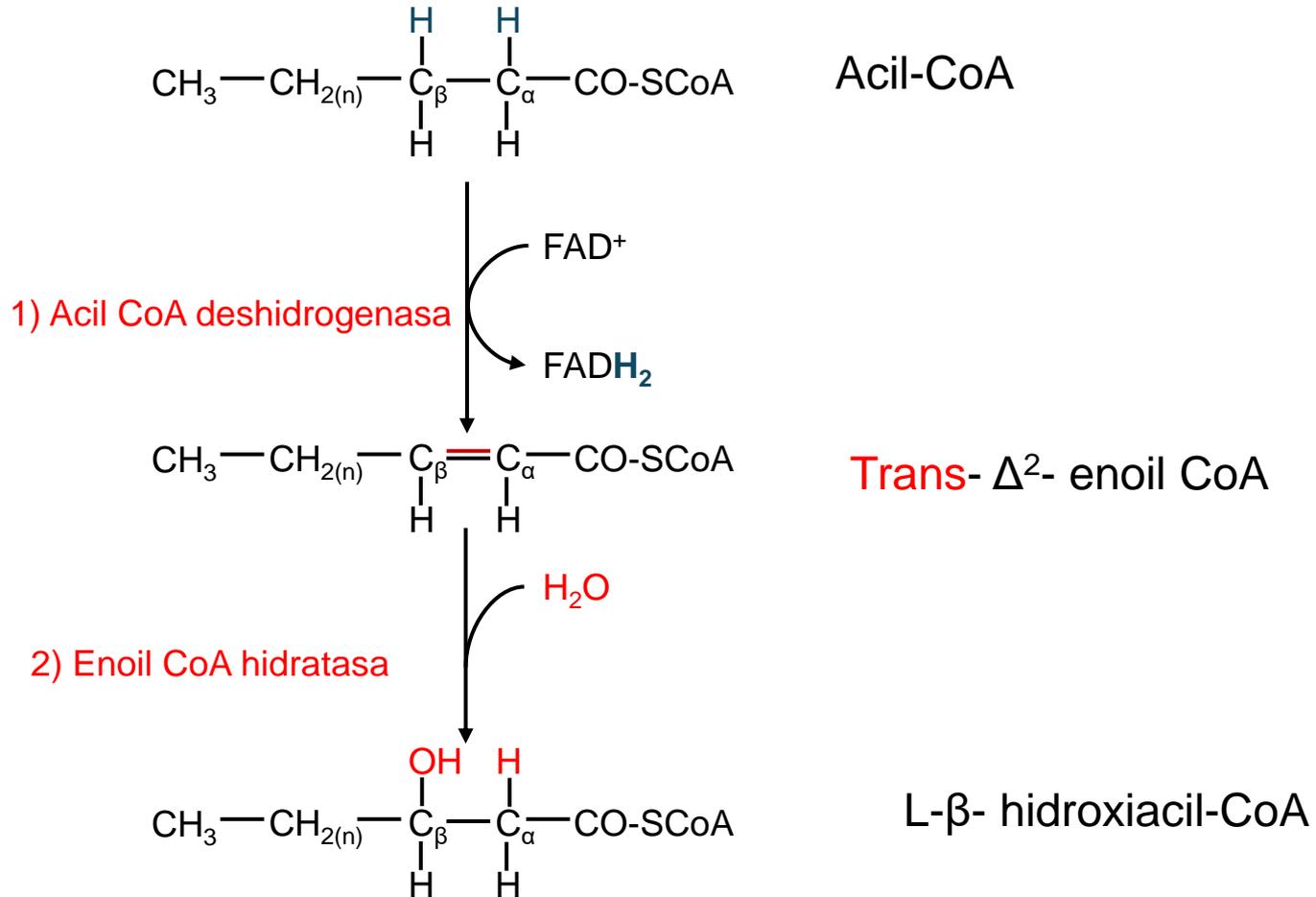
El paso 2 es una hidratación, lo que rompe el doble enlace entre el carbono alfa y beta. El carbono beta pasa a tener un grupo hidroxilo proveniente del agua, el carbono alfa pasa a tener el protón restante.

El tercer paso es la oxidación del grupo hidroxilo del carbono beta a ceto, reduciéndose un NAD+.

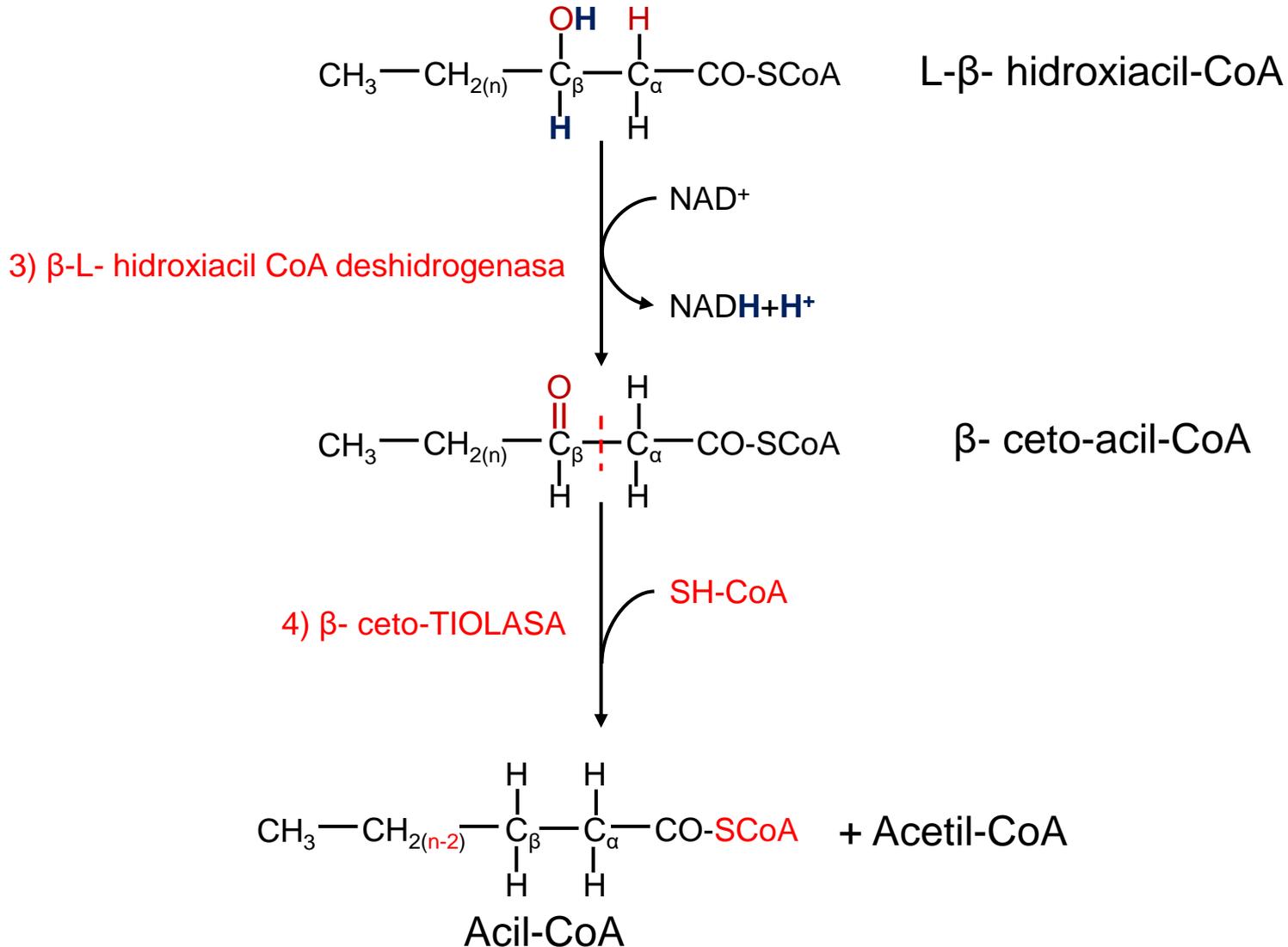
El último paso, 4, es la liberación del acetil-coa mediante una tiolasa o 3-cetoacil-CoA tiolasa. El grupo tiol de una coenzima A rompe el enlace entre el carbono alfa y el beta. El carbono beta pasa a establecer el enlace éster con una nueva coenzima A, liberándose acetil-CoA.



En la primera de las reacciones de la beta oxidación se forma un ácido graso insaturado en configuración trans. La hidratación de éste produce un β -hidroxiacil-CoA con un carbono asimétrico en la posición 3.



El hidroxiacilo es oxidado para dar lugar a un grupo ceto tras lo cual se produce una escisión de la molécula y la liberación de un acetil-CoA.



Partes de un ciclo de β - oxidación de ácidos grasos

1. Deshidrogenación y formación de doble enlace (**AcilCoA DH**). Se transfieren **dos electrones** al **FAD**.
2. Hidratación del doble enlace (**Enoil CoA hidratasa**)
3. Oxidación del carbono que está unido al hidroxilo (**β -L-hidroxiacil CoA deshidrogenasa**). Se transfieren **dos electrones** al **NAD⁺**.
4. Rotura de la cadena por el grupo ceto y unión al CoA (**Tiolasa**).

Balance energético de la beta-oxidación

Equivalentes de ATP generados por vuelta, ciclo de oxidación o cada 2 carbonos:

- 1) Activación del acilo: -2 ATPs
- 2) Número de vueltas es igual al $(n^{\circ}\text{carbonos}/2)-1$: $1 \times \text{FADH}_2 + 1 \times \text{NADH}$ que equivalen a 4 ATPs (1.5+2.5 ATPs respectivamente).
- 3) Por vuelta: 1 acetil-CoA que en Krebs produce 10 ATPs ($1 \times \text{FADH}_2 + 3 \times \text{NADH} + 1 \text{GTP}$).

Fórmula general:

$$\text{Número de ATPs generados} = ((n^{\circ} \text{ carbonos}/2)-1) \times 4 + (n^{\circ} \text{ carbonos}/2) \times 10 - 2$$

Ej: Esteárico (C18)

Activación a palmitoil-CoA:	-2ATP
Número de vueltas: 8	+32ATP
Número de acetil-CoA: 9	+90ATP

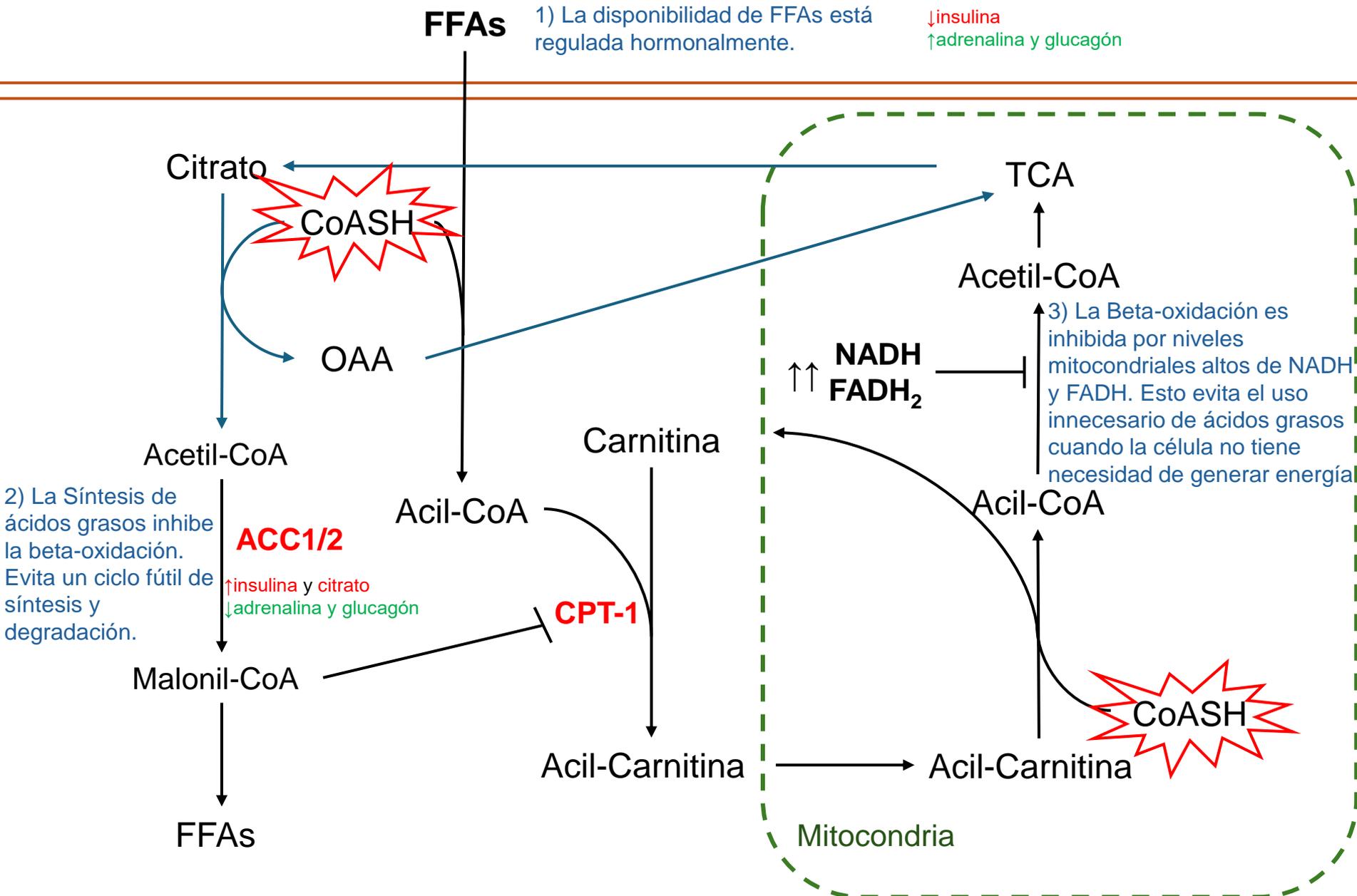
Total :

+120ATP

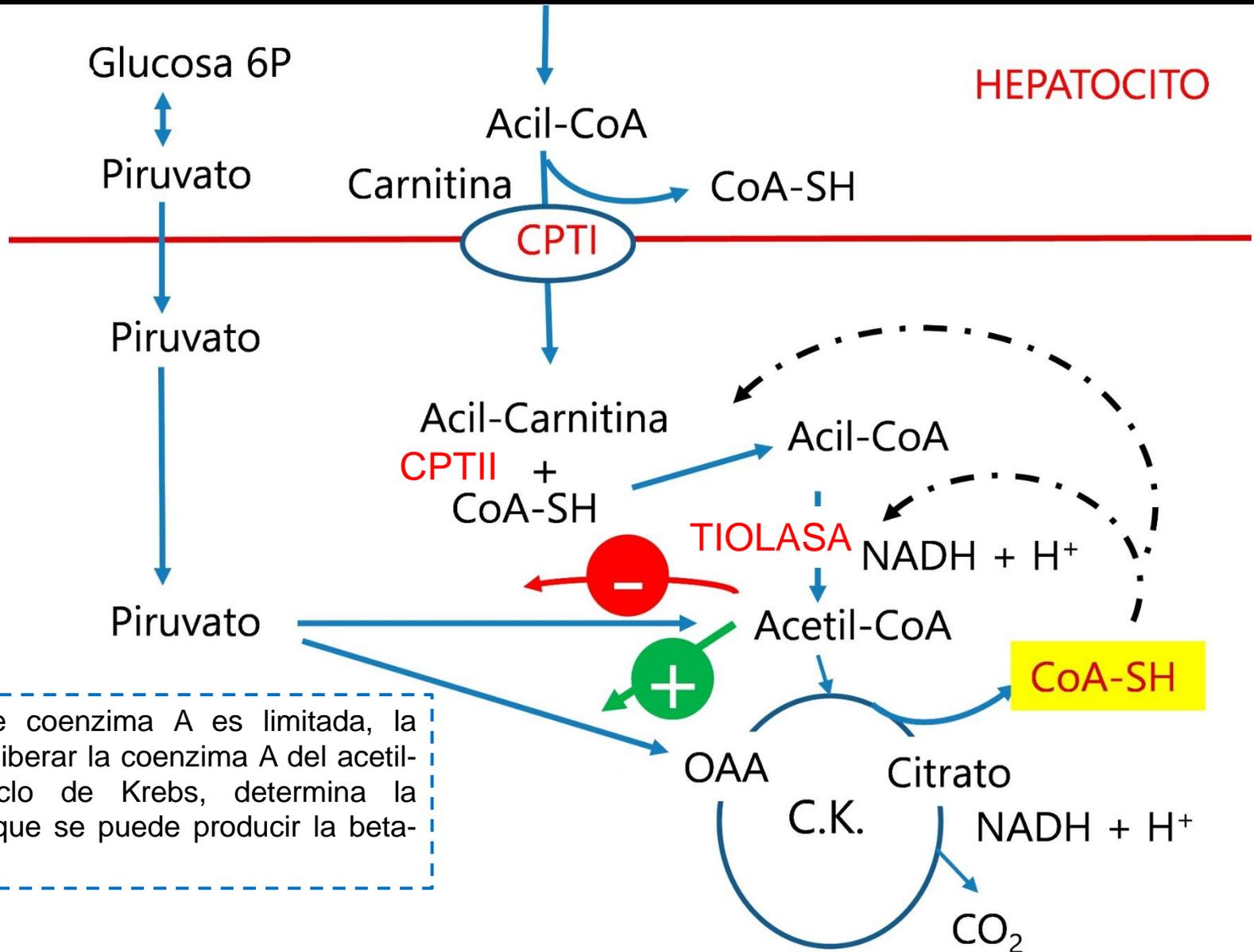
3 glucosas (18C):

$32\text{ATPs} \times 3 = 96\text{ATPs}$

Regulación de la beta-oxidación: Coordinación con otras rutas

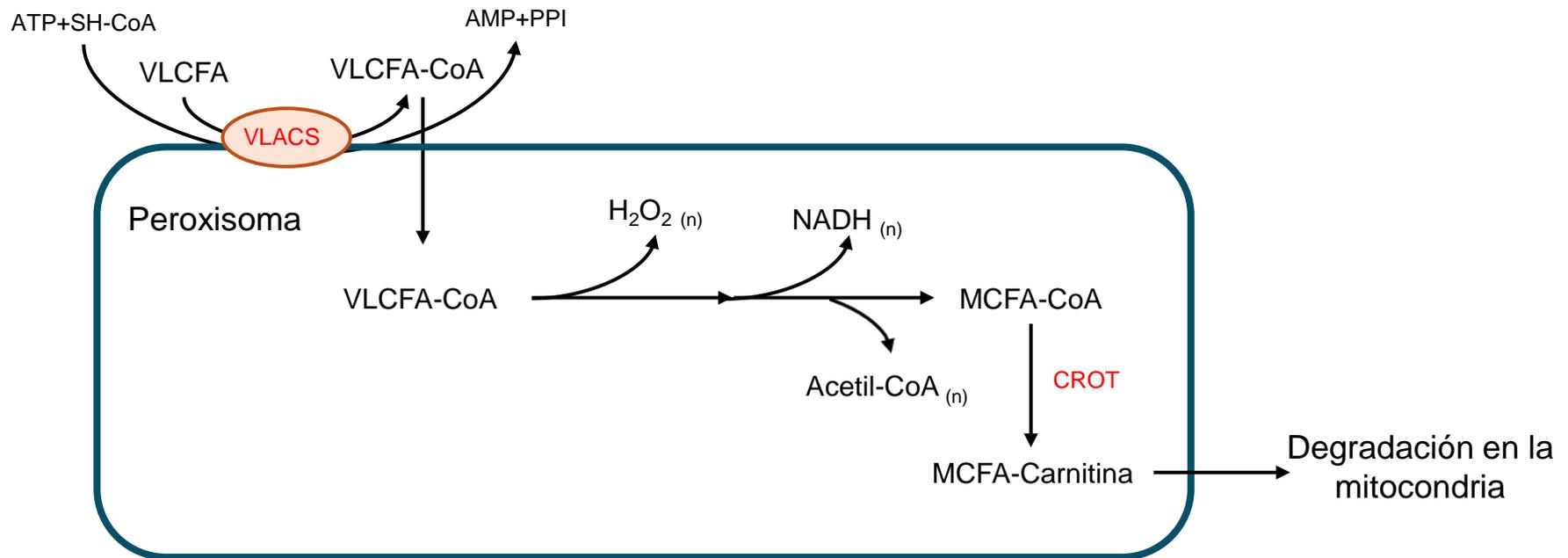


El CoA liberado en la reacción de la Citrato sintasa se reutiliza en la lanzadera de Carnitina y en la β -oxidación.



Degradación de ácidos grasos en el peroxisoma

- Se emplea preferencialmente para ácidos grasos de cadena muy larga (**VLCFA**). Su entrada al peroxisoma va acoplada de la activación por unión a coenzima A.
- Se degradan normalmente hasta **octanoil-CoA** (C8), que se termina de degradar en la mitocondria, vía unión a carnitina en el propio peroxisoma.
- Rendimiento: Difiere en la primera oxidación, se emplea una deshidrogenasa que produce H_2O_2 en vez de $FADH_2$, por lo que el rendimiento energético es menor.

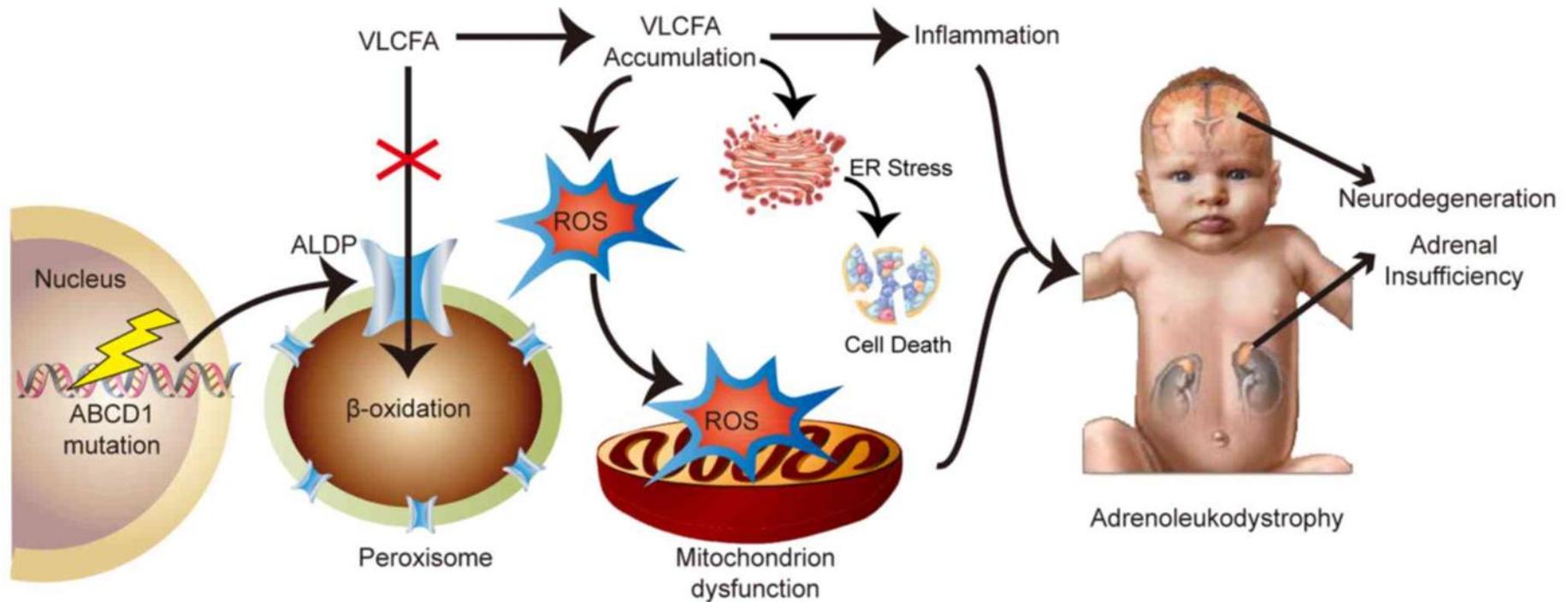


VLACS: Sintetasa de VLCFA-CoA, activa al ácido graso

CROT Carnitina O-octanoiltransferase (Intercambiadora de grupos coenzima A y carnitina)

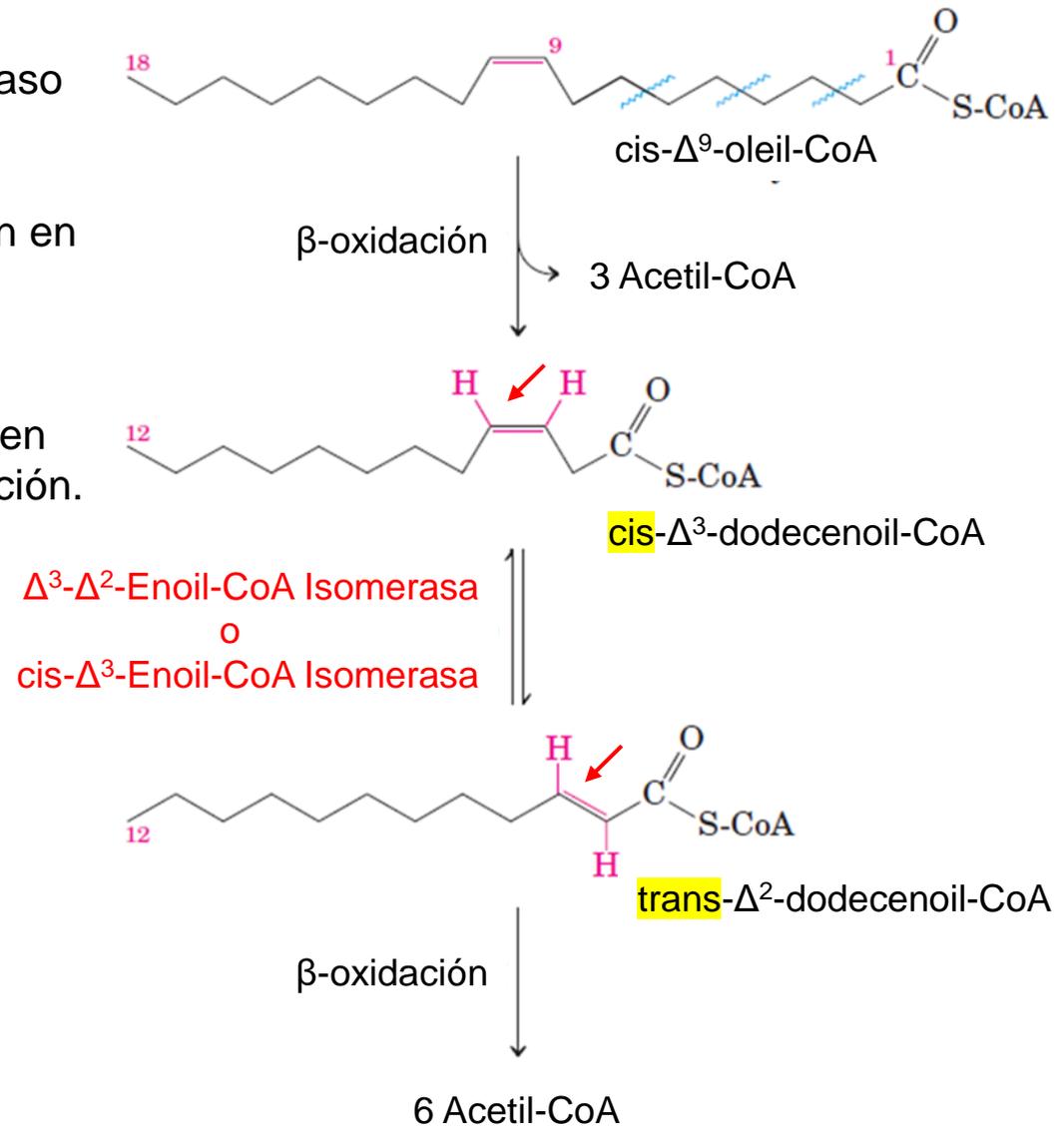
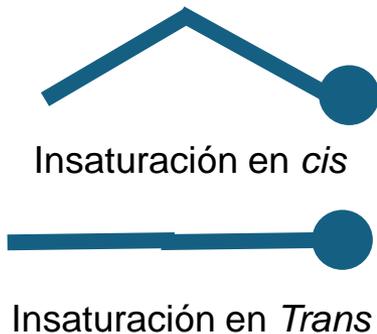
La importancia de la degradación de ácidos grasos en el peroxisoma

La **adrenoleucodistrofia** (ALD) es una enfermedad con varias formas que se produce por la acumulación de VLCFA en sangre. Esta acumulación se da por el fallo en la función de **ABCD1**, el transportador de ácidos grasos al peroxisoma. Produce neurodegeneración inducida por desmielinización, pérdida de visión, alteraciones de la conducta y fallo de las glándulas adrenales. Sin tratamiento, produce la muerte en pocos años en niños. El tratamiento sólo ralentiza la progresión, salvo en algunos casos dónde la detección temprana y el trasplante de células madres lo detuvo.



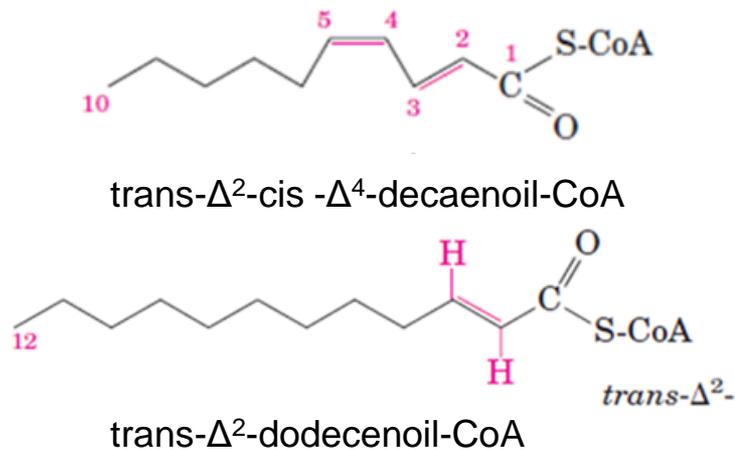
Degradación de ácidos grasos con insaturaciones

- La degradación de ácidos grasos con insaturaciones en *cis* requiere de un paso adicional.
- Las insaturaciones en *cis* se convierten en *trans* vía el enzima Δ^3 - Δ^2 -Enoil-CoA Isomerasa.
- Las insaturaciones en *trans* no requieren de pasos adicionales para su degradación.
- Se pierde la energía obtenida de la reducción del FAD+. No se realiza la primera reacción de oxidación.

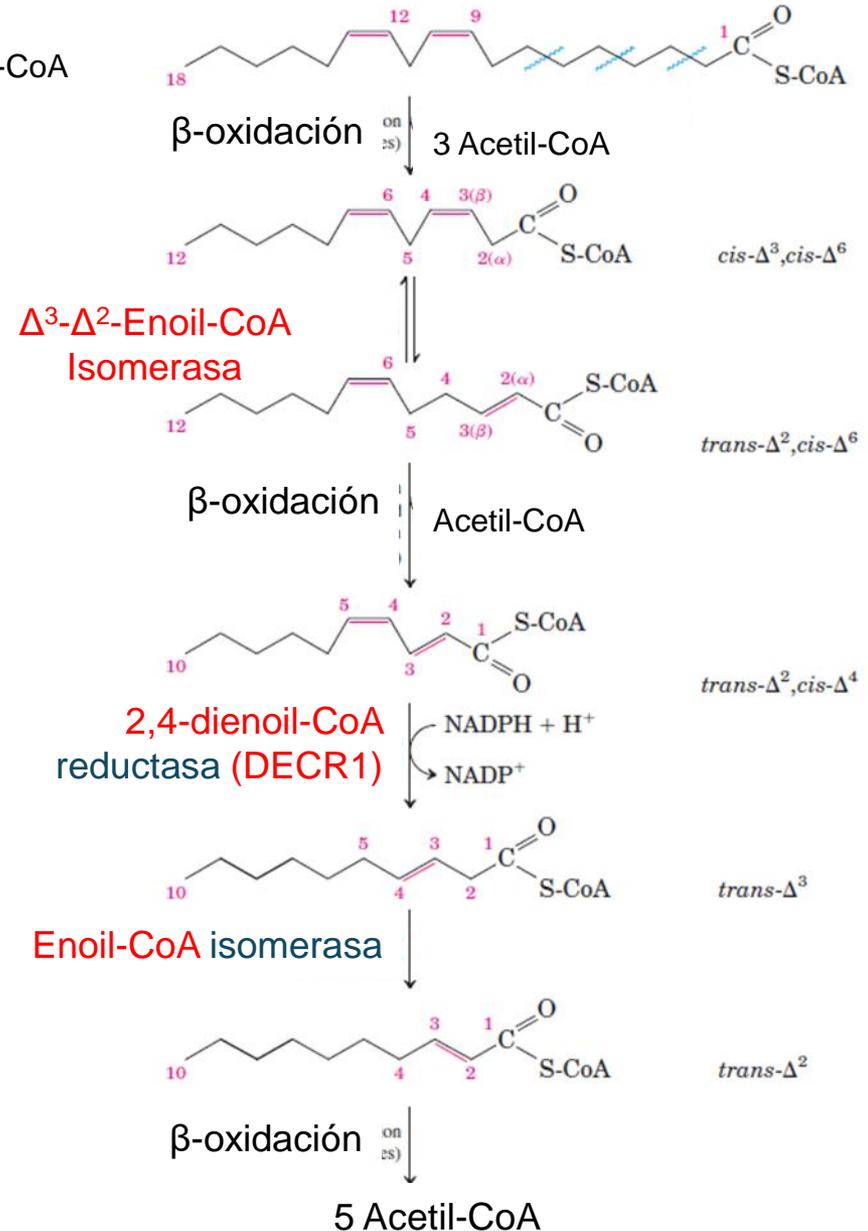


Degradación de ácidos grasos con poliinsaturaciones

- Para los ácidos grasos con poliinsaturaciones se necesita una **reductasa** y otra **isomerasa**.
- En el ejemplo de la derecha al obtener el 2,4 dienoil-CoA, se detiene la oxidación.
- La reductasa DECR1, con gasto de poder reductor, lo transforma en trans- Δ^3 -enoil-CoA, y la isomerasa convierte la insaturación en *cis* a *trans*.



cis- Δ^9 -cis- Δ^2 -linoleil-CoA



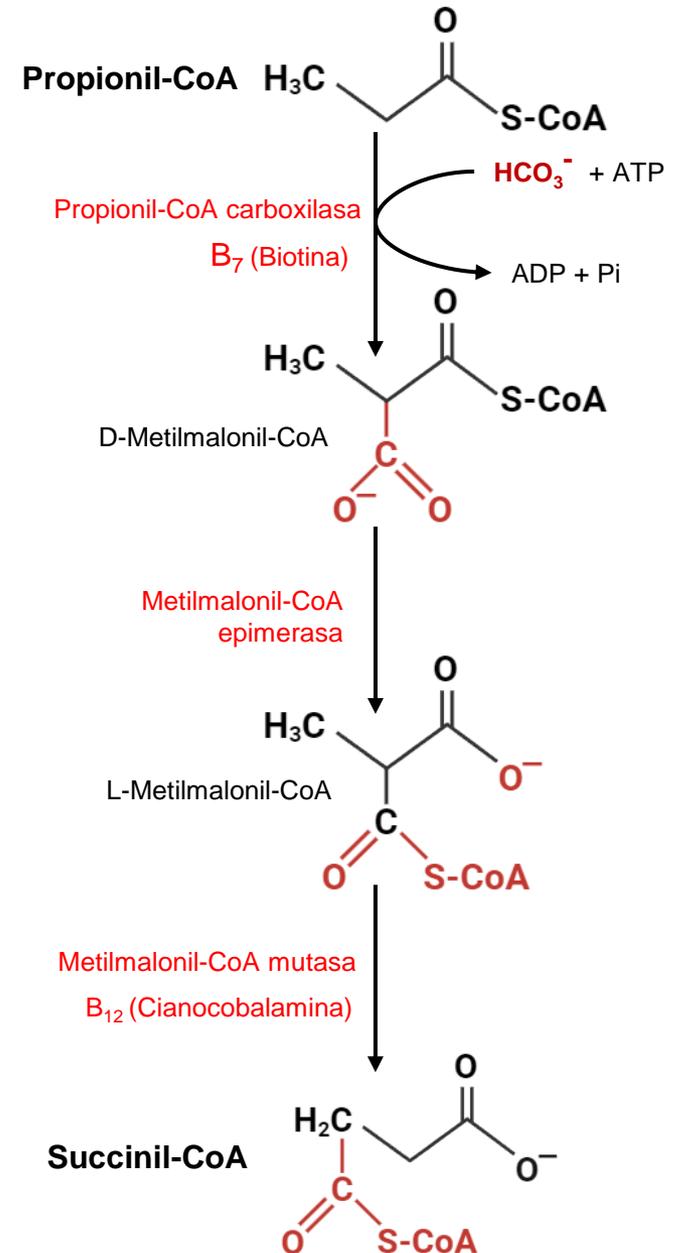
Degradación de ácidos grasos con número impar de carbonos

- La degradación de ácidos grasos de cadena impar difiere en la última vuelta, donde queda un compuesto de 3 carbonos, el propionil-CoA.



*n= Número impar de carbonos

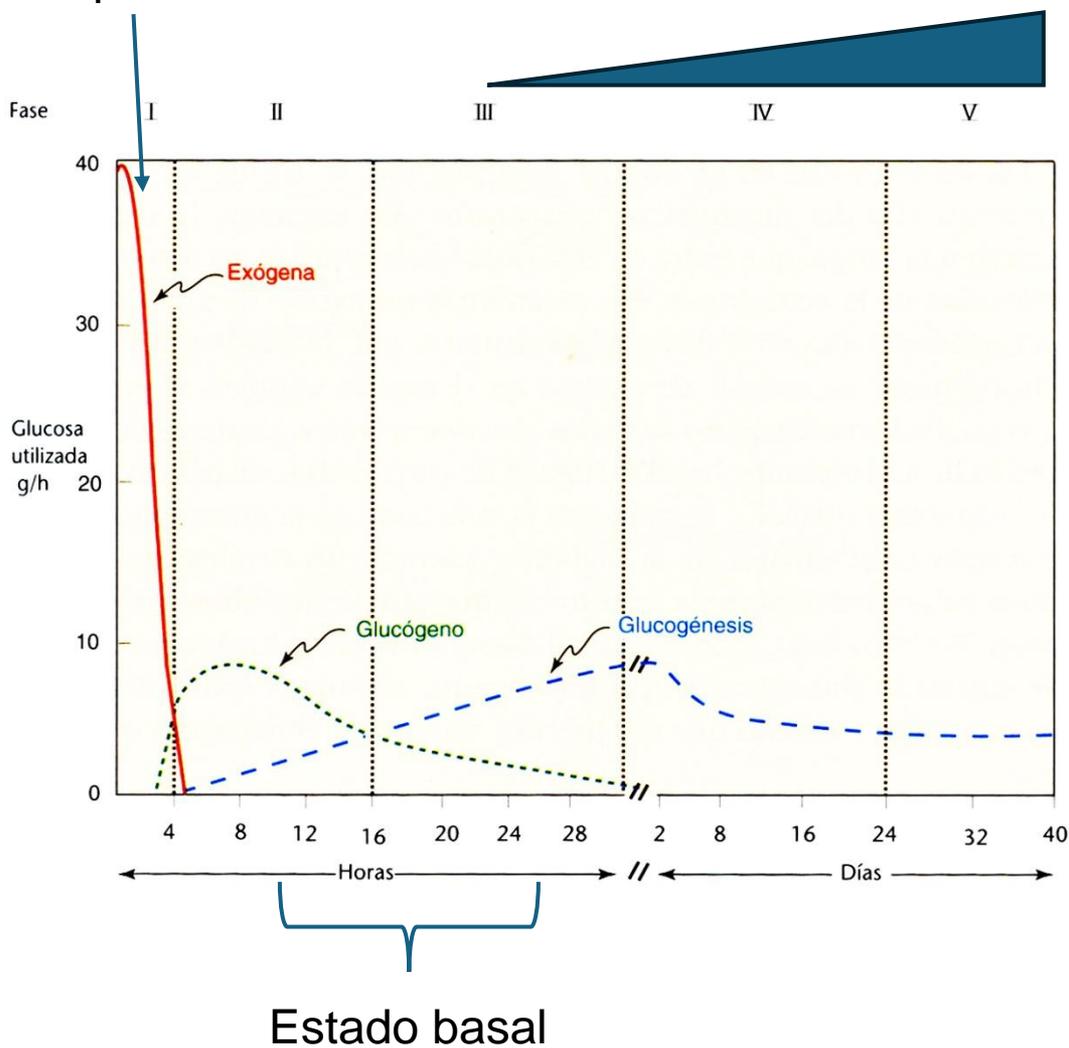
- El propionil-CoA se convierte en succinil-CoA, con gasto de ATP y bicarbonato. Esta ruta requiere del uso de una epimerasa, ya que el producto de la carboxilación es **D**-metilmalonil-CoA. La conversión a succinil-CoA se realiza a través de una mutasa (su mecanismo lo verá en el tema 17).
- El succinil-CoA se integra directamente en el ciclo de Krebs.
- El balance energético del consumo de propionil-CoA es de 4ATPs: Se gasta 1 ATP en la síntesis de succinil-CoA y genera un NADH₂, un FADH₂ y un GTP en el ciclo de Krebs.



Metabolismo de cuerpos cetónicos

Fases de la homeostasis de la glucosa (Cahill)

Posprandio



Al bajar los niveles de glucosa en sangre obtenida de la dieta, el hígado empieza a liberar glucógeno. El músculo emplea su propio glucógeno, lo que descende la necesidad de emplear glucosa de la sangre.

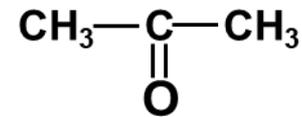
A medida que se agotan las reservas de glucógeno hepático, se incrementa la gluconeogénesis para mantener los niveles de glucosa en sangre. El hígado obtiene los sustratos del glicerol, lactato y aminoácidos tanto propios como circulantes.

Para seguir sufriendo de sustratos se incrementa la proteólisis en tejidos periféricos.

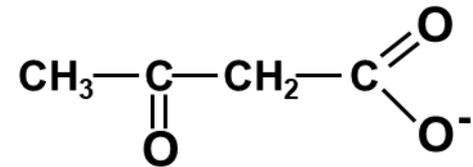
Si el ayuno continua, el organismo busca reducir la tasa de degradación de proteínas. Para ello tiene que ofrecer al cerebro, y músculo durante el ejercicio, una fuente de energía alternativa a la glucosa. Para ello incrementa la síntesis de cuerpos cetónicos. Esto reduce la tasa de gluconeogénesis sin afectar a la concentración de glucosa en sangre.

Cuerpos cetónicos

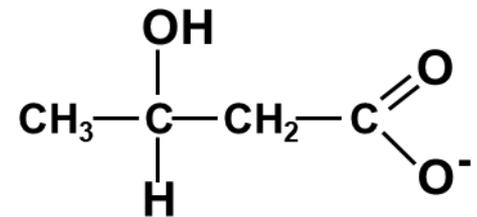
- Los cuerpos cetónicos son una fuente de energía de reserva.
- Se denominan cuerpos cetónicos, que deriva de cetona.
- A diferencia de los ácidos grasos o de la glucosa, no se almacenan.
- No son una fuente de energía preferencial, si no de emergencia para tejidos glucodependientes o con una gran demanda energética en periodos de ayuno.



Acetona

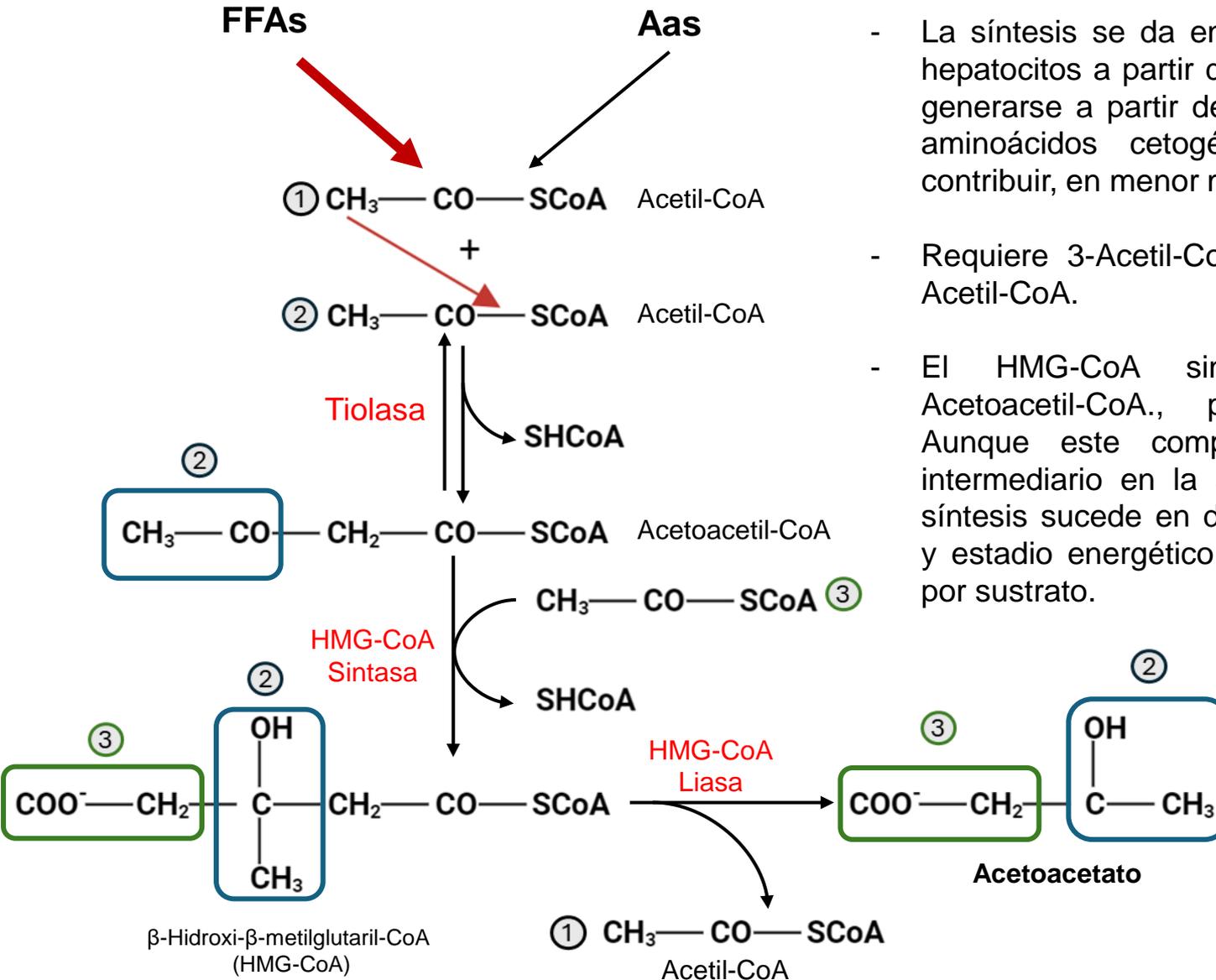


Acetoacetato



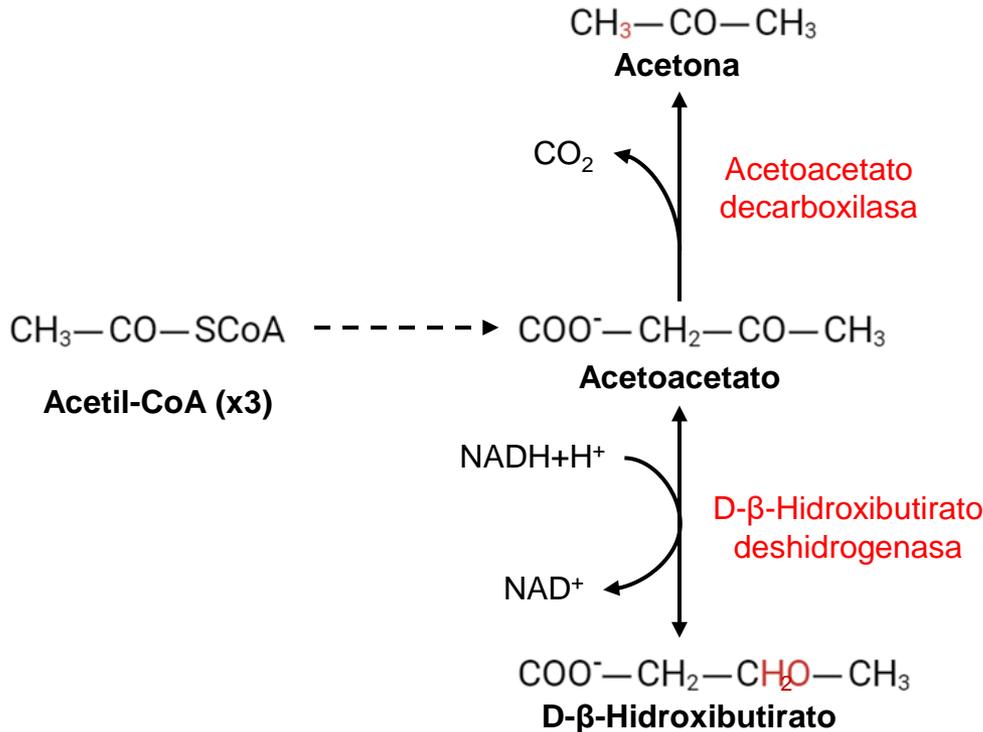
D-β-Hidroxibutirato

Síntesis de cuerpos cetónicos



- La síntesis se da en las mitocondrias de los hepatocitos a partir de dos acetil-CoA. Suelen generarse a partir de ácidos grasos, pero los aminoácidos cetogénicos también pueden contribuir, en menor medida.
- Requiere 3-Acetil-CoA, aunque se libera 1 Acetil-CoA.
- El HMG-CoA sintasa compromete el Acetoacetil-CoA., produciendo HMG-CoA. Aunque este compuesto es también un intermediario en la síntesis de colesterol, la síntesis sucede en diferentes compartimentos y estadio energético, evitando la competición por sustrato.

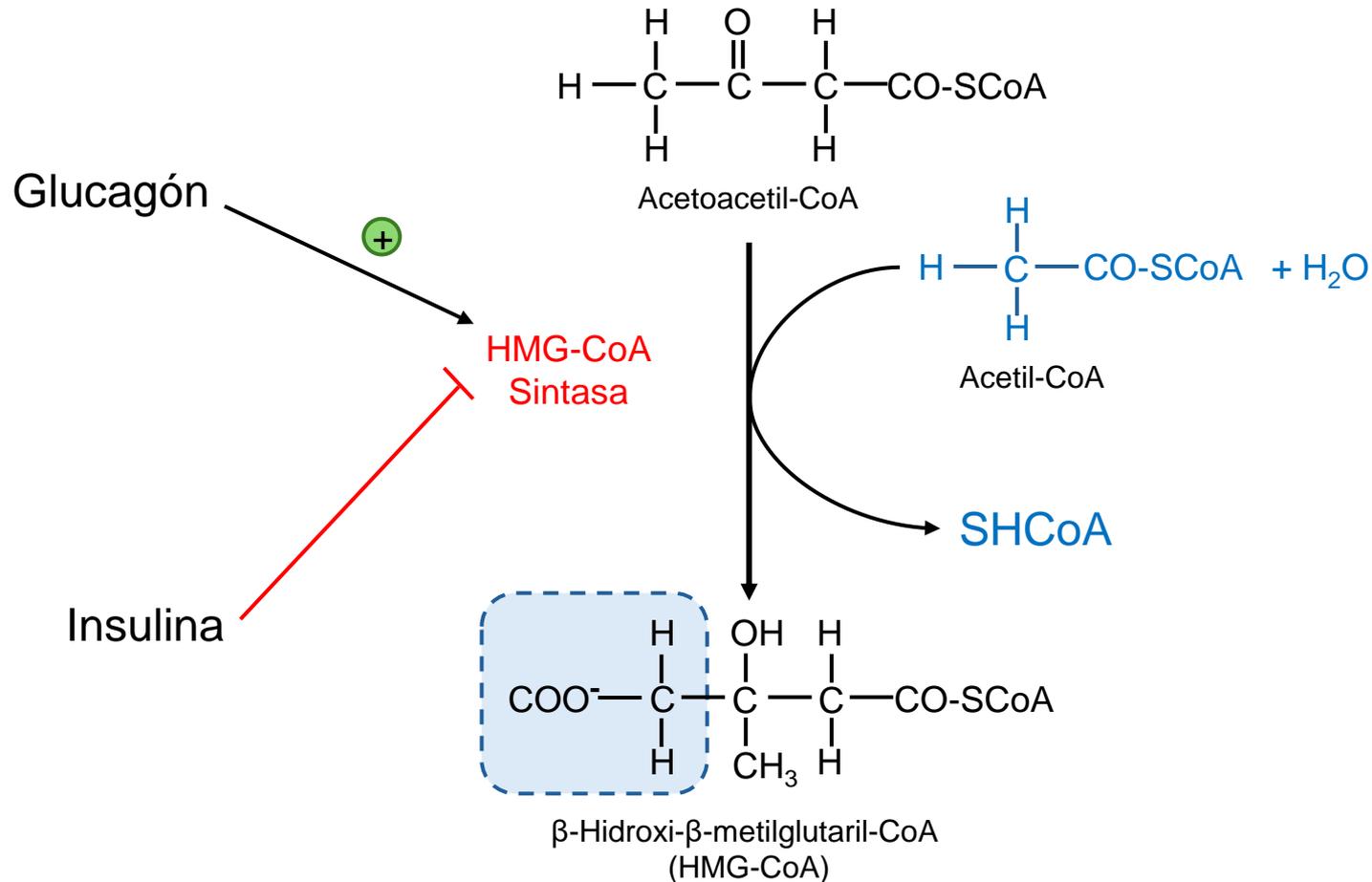
Síntesis de cuerpos cetónicos



- El acetoacetato se puede reducir a D- β -Hidroxiacetato. Este proceso depende del ratio NAD^+/NADH de la célula.
- El acetoacetato y el D- β -Hidroxiacetato se usan para obtener energía, la acetona es un producto de deshecho.
- La síntesis de acetona se considera un mecanismo de regulación de la concentración de cuerpos cetónicos.
- La acetona produce el famoso aliento avinagrado que se observa en el ayuno.

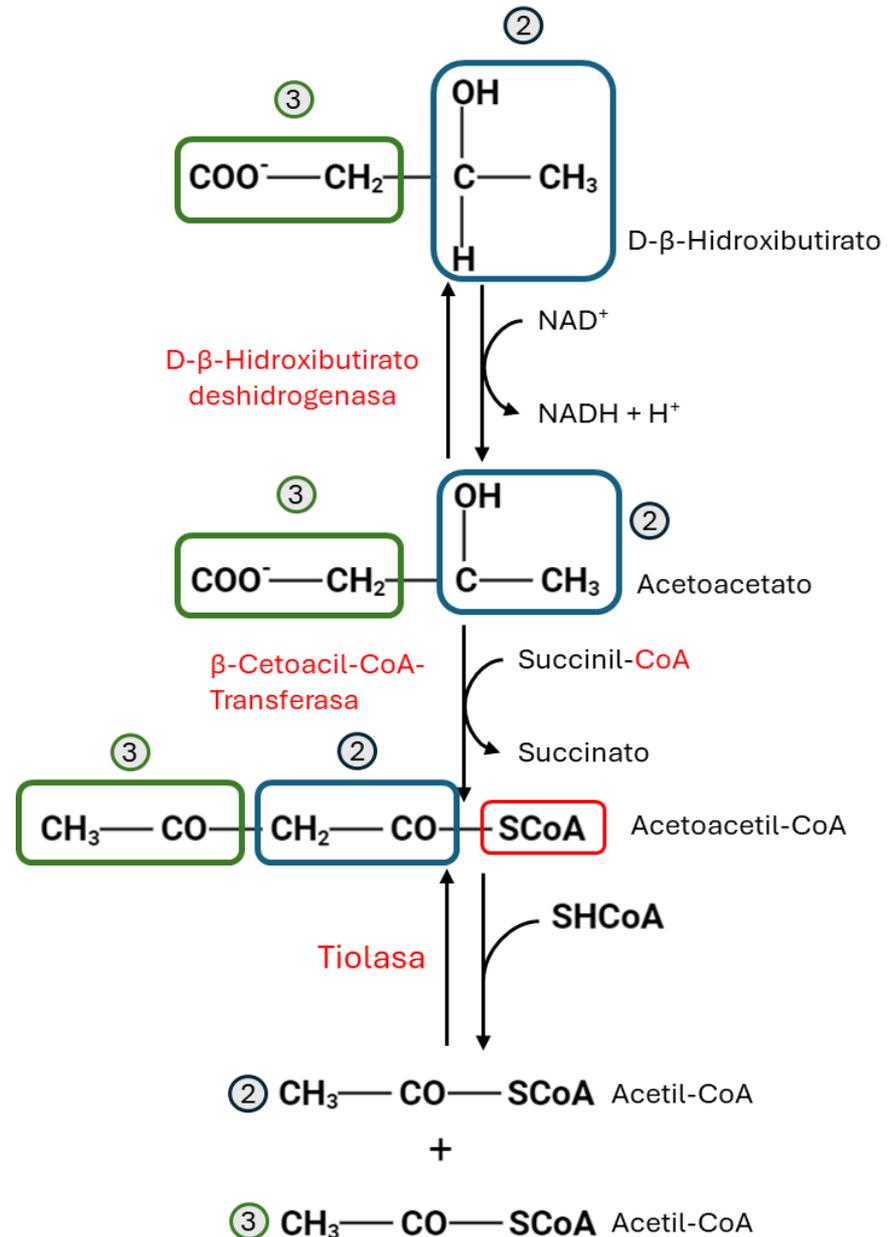
Regulación de la síntesis de cuerpos cetónicos

La síntesis de cuerpos cetónicos tiene su punto de regulación principal en la HMG-CoA sintasa, o beta hidroximetilglutaril-CoA sintasa. Está regulada positivamente por glucagón y negativamente por insulina. De esta forma, los cuerpos cetónicos sólo se sintetizan cuando los niveles de glucosa en sangre son bajos.

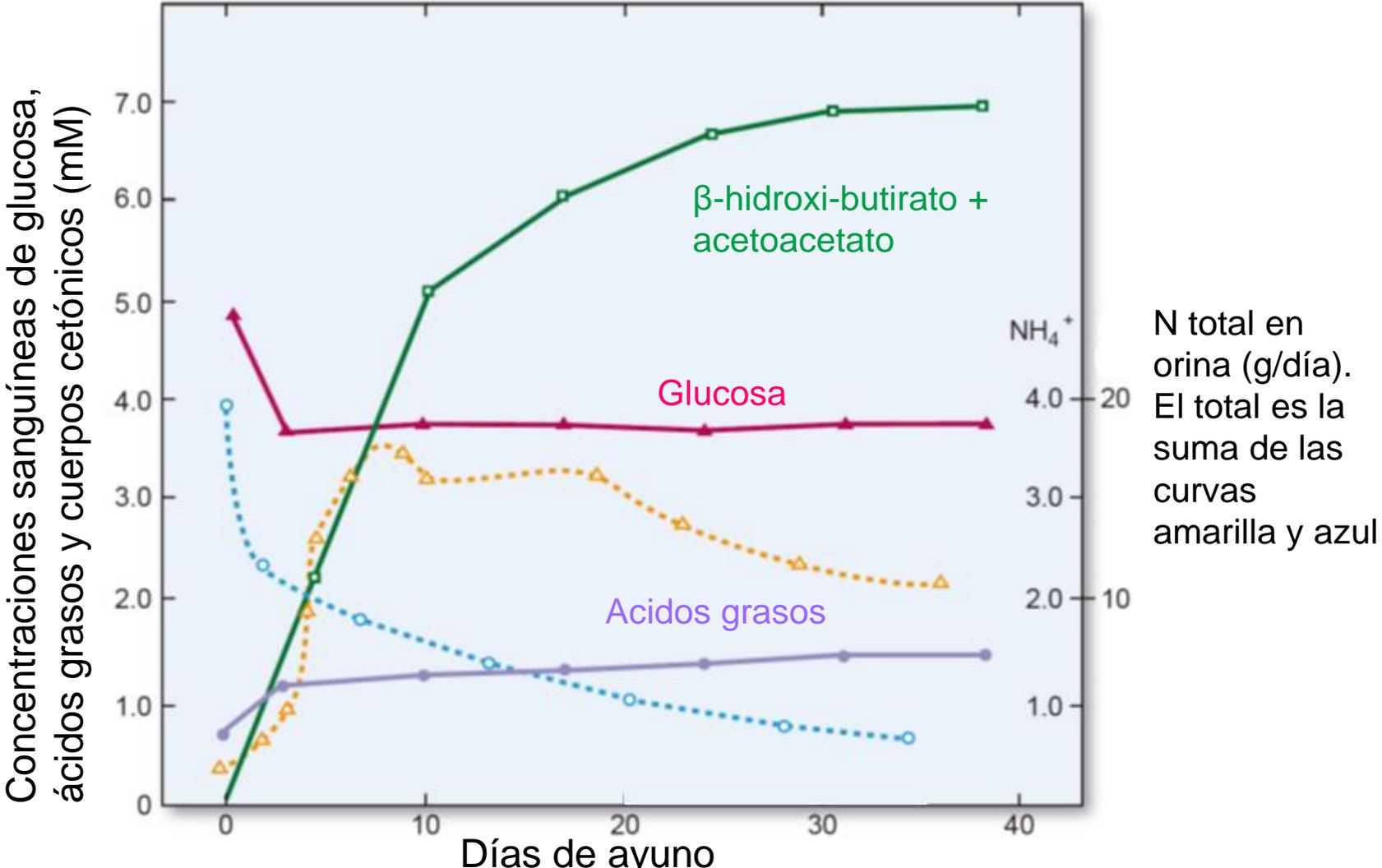


Degradación de cuerpos cetónicos

- Se da en la mitocondria, principalmente de cerebro, músculo y riñones.
- El hígado carece de B-Cetoacil-CoA transferasa, por lo que no puede degradar cuerpos cetónicos.
- El rendimiento neto es de 0 ATPs respecto a la síntesis.
- Se liberan acetyl-CoA para su uso, normalmente para la obtención de energía.



Durante la primera fase del ayuno se degradan muchas proteínas para producir glucosa. En el ayuno prolongado el cerebro pasa a consumir cuerpos cetónicos y se produce un importante ahorro de glucosa (de 120 a 40 g/día) por lo que se ralentiza la degradación de proteínas del músculo.



Modificado de Marks y cols. Basic Medical Biochemistry, 4^o edición