

VIAS METABÓLICAS DE DEGRADACIÓN

LÍPIDOS

INTRODUCCIÓN

Los lípidos constituyen un conjunto de moléculas que desarrollan funciones muy variadas en el organismo. Su estado fuertemente reducido y su hidrofobicidad permiten su acumulación de forma anhidra, sin agua unida, y por lo tanto sin ningún peso extra de agua de solvatación. Por otro lado su hidrofobicidad también permite su acumulación en gotículas prácticamente inertes debido a la baja reactividad química que presentan.

Las células obtienen energía de los lípidos a través de las siguientes vías:

- Movilizando los lípidos almacenados en los depósitos de reserva, o lípidos endógenos.
- Utilizando los lípidos de la dieta o lípidos exógenos. En una dieta normal no debería superarse el 30% de la ingesta calórica en forma de lípidos.

Los triacilglicerol cubren más de la mitad de las necesidades energéticas de algunos órganos, como el hígado, corazón o músculo esquelético en reposo. La oxidación completa de los ácidos grasos proporciona un rendimiento energético de 9 Kcal/g, mientras que la oxidación de glúcidos o proteínas aporta comparativamente mucho menos, unas 4 Kcal/g. Esta gran diferencia radica en el fuerte estado reducido de las moléculas lipídicas.

MOVILIZACIÓN DE LOS DEPÓSITOS DE RESERVA

Los triacilglicerol se hidrolizan por la acción de una serie de enzimas denominadas genéricamente lipasas, las cuales están sometidas a un férreo control hormonal. La activación e inhibición de la enzima triacilglicerol-lipasa es el principal mecanismo.

La triacilglicerol lipasa cataliza la hidrólisis de los enlaces éster de los ácidos grasos al glicerol. De toda la energía contenida en un triacilglicerol, la mayoría (95%) reside en sus ácidos grasos, que suelen ser de cadena larga, y tan sólo una mínima parte (5%) es aportada por el glicerol.

DEGRADACIÓN DEL GLICEROL

El glicerol obtenido en la lipólisis, es fosforilado y oxidado a dihidroxiacetona-fosfato, un metabolito intermediario de la vía glucolítica, facilitando su incorporación a esta vía catabólica. Estas reacciones permiten que esta molécula sea utilizada en procesos degradativos o bien, dependiendo de las necesidades metabólicas del organismo sea desplazado hacia rutas anabólicas. La secuencia de reacciones que se desarrolla es:

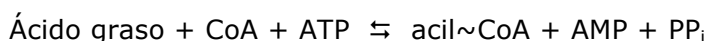
Glicerol → Glicerol-Fosfato → Dihidroxiacetona-fosfato → Gliceraldehido-3-fosfato.

DEGRADACIÓN DE LOS ÁCIDOS GRASOS

La oxidación de los ácidos grasos consiste en la eliminación secuencial de unidades de dos átomos de carbono, a través de una ruta metabólica denominada β -oxidación. El proceso de oxidación se realiza en el interior de las mitocondrias, en la matriz mitocondrial.

Activación y entrada de los ácidos grasos en la mitocondria

Los ácidos grasos libres que se encuentran en el citoplasma son activados energéticamente por una enzima situada en la membrana mitocondrial externa, la acil-CoA- sintetasa, la cual realiza la siguiente reacción:



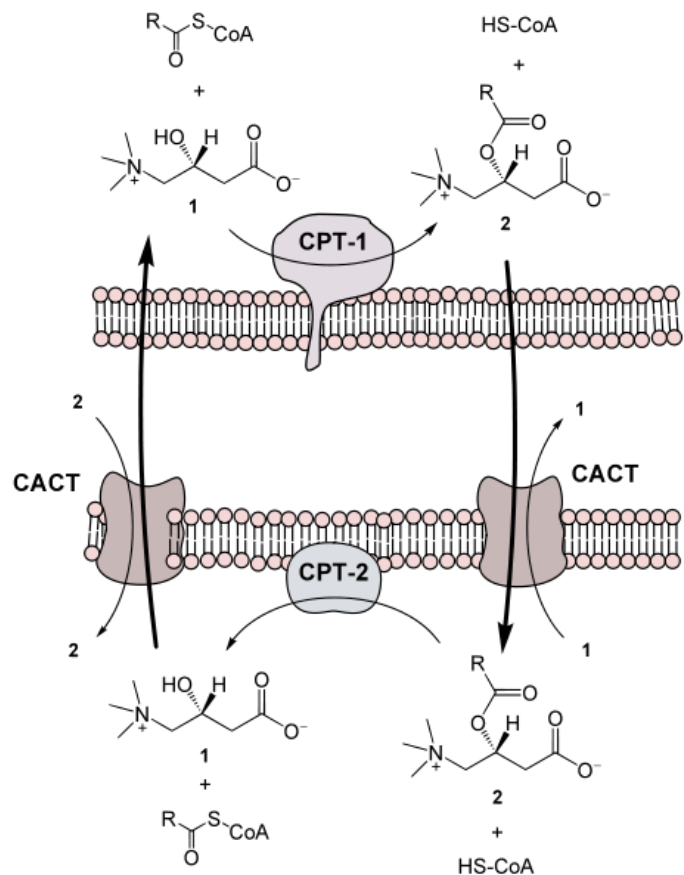
El proceso transcurre en dos etapas: En primer lugar el ácido graso reacciona con ATP para formar un aciladenilato o acil~AMP, y en segundo lugar, se transfiere el enlace fosfato de alta energía a un enlace tioéster, también de alta energía, reaccionando el CoA con el acil-AMP para dar acil~CoA y AMP.

La activación de un ácido graso supone un coste energético de dos enlaces de alta energía por molécula.

El siguiente obstáculo para el ácido graso activado, o acil~CoA, radica en la impermeabilidad de la membrana mitocondrial interna. Las moléculas de acil~CoA de cadena larga necesitan un sistema de transporte que permita su paso al interior de la mitocondria. Este sistema de transporte lo constituye una molécula, derivada del aminoácido lisina, denominada carnitina, que se une al acil~CoA para formar un derivado, la acil-carnitina. Este sistema de transporte recibe el nombre de **lanzadera de la carnitina** y constituye una de las modalidades de transporte a nivel de la membrana mitocondrial interna.

β-oxidación

La β-oxidación constituye una ruta catabólica de etapa II, en la cual se va a producir la degradación del ácido graso hasta un intermediario común que es la molécula de acetil-CoA. Esta ruta está formada por cuatro reacciones seguidas. Al final de esta secuencia, el ácido graso dispone de dos átomos de carbono menos, que se han independizado en forma de acetil-CoA.



The carnitine carrier system, overview:

1. carnitine.
2. acyl-carnitine.

CPT-1 Carnitine palmitoyltransferase 1.

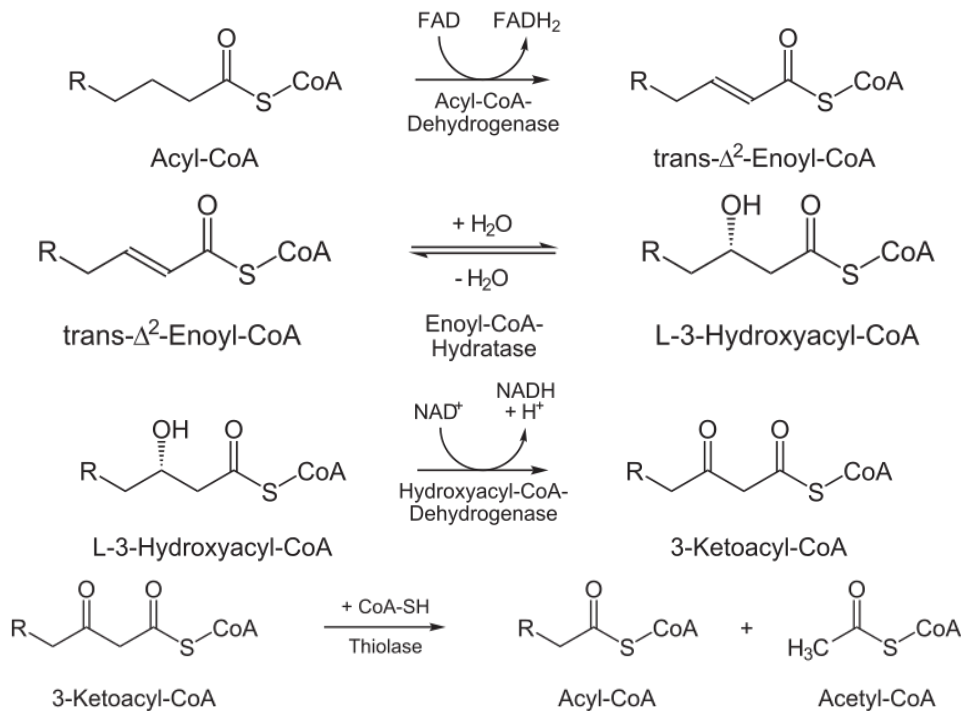
CPS-1 Carnitine palmitoyltransferase 2.

CACT Carnitine-acylcarnitine translocase.

(©Yikrazuul).

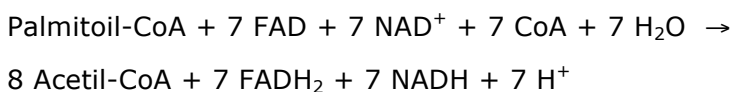
La secuencia de reacciones es:

- 1) Acil-CoA (n carbonos) + E-FAD → Enoil-CoA + E-FADH₂
- 2) Enoil-CoA + H₂O ⇌ L-3-Hidroxiacil-CoA
- 3) L-3-Hidroxiacil-CoA + NAD⁺ ⇌ 3-cetoacil-CoA + NADH + H⁺
- 4) 3-cetoacil-CoA + CoA ⇌ Acil-CoA (n-2 carbonos) + Acetil-CoA (2 carbonos)



El acil-CoA resultante recomenzaría en la reacción 1, para sufrir otro ciclo de β -oxidación y seguir separando unidades de dos átomos de carbono.

En el caso de un ácido graso saturado de cadena par de átomos de carbono, como el palmitato, la reacción global necesitaría siete ciclos de β -oxidación:



La oxidación total del ácido graso hasta CO₂ y H₂O requiere la utilización de otras vías metabólicas, el acetil-CoA continua su proceso oxidativo a través del ciclo del ácido cítrico en el cual se producen coenzimas reducidos. El proceso de la β -oxidación se desarrolla en su mayor parte en la matriz mitocondrial, aunque también es posible en otros orgánulos citoplasmáticos como son los peroxisomas. La β -oxidación peroxisómica funciona sobre ácidos grasos de cadena muy larga, entre 20 y 26 átomos de carbono. La secuencia de reacciones es similar pero las enzimas son distintas, ya que en la primera reacción de óxido-reducción el aceptor de electrones es el O₂ que pasa a peróxido de hidrógeno o agua oxigenada (H₂O₂), compuesto muy tóxico, que es degradado por acción de la catalasa; la tialasa que cataliza la última reacción, a diferencia de la mitocondrial no es capaz de seguir cortando los ácidos grasos, cuando éstos quedan reducidos a una longitud de ocho átomos de carbono.

Oxidación de ácidos grasos insaturados

Además de los ácidos grasos saturados, también se degradan los que presentan dobles enlaces; este tipo de moléculas requiere la actuación de otras enzimas, además de las de la β -oxidación. Si el doble enlace se encuentra situado en posiciones impares, como el que se forma entre los átomos de carbono en la β -oxidación, la reacción añadida se reduce al cambio de posición de los sustituyentes en el doble enlace, pasando de la configuración cis a posición trans por la isomerasa.

Si el doble enlace se encuentra situado en posiciones pares, son utilizadas dos enzimas, una reductasa que cambia la localización del doble enlace mediante la reducción de la molécula, y la isomerasa que cambia la configuración de cis a trans del enlace.

La existencia de dobles enlaces, elimina la primera reacción de la β -oxidación, por lo tanto hay una oxidación menos, y consecuentemente, se generará un menor número de coenzimas reducidos, lo que se traducirá en un menor rendimiento energético.

Oxidación de los ácidos grasos de cadena con número impar de carbonos

Aunque se encuentran de forma minoritaria, su oxidación se lleva a cabo mediante el mismo proceso que los ácidos grasos de cadena par, con la única diferencia de que los dos últimos productos de la reacción, en vez de ser dos unidades de dos átomos de carbono son: una molécula de dos átomos, el acetil-CoA, y otra molécula de tres átomos, el propionil-CoA.

REGULACIÓN DE LA DEGRADACIÓN DE LOS ÁCIDOS GRASOS

El camino catabólico de los ácidos grasos dependerá de su entrada o no al interior de la mitocondria; si se realiza dicho paso, el proceso, obligatoriamente, será la oxidación de los mismos. Su permanencia en el citoplasma por el contrario, determinará que la célula los utilice para procesos biosintéticos si todas las necesidades energéticas celulares están cubiertas. Cuando hay un exceso de glucosa, aumenta el nivel de uno de los intermediarios de la ruta biosintética, malonil-CoA, el cual bloquea la enzima encargada de realizar la transferencia del acil-CoA al interior de la mitocondria.

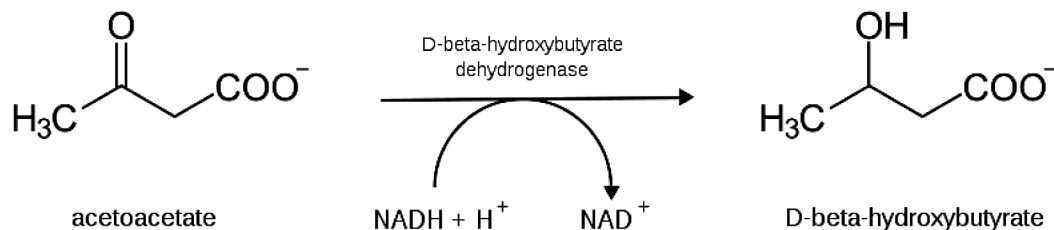
FORMACIÓN DE CUERPOS CETÓNICOS

Si el metabolismo de glúcidos y lípidos está equilibrado, el destino del acetil-CoA proveniente de la β -oxidación, será su oxidación total a CO_2 y H_2O , a través del ciclo del ácido cítrico. Ahora bien, en determinadas circunstancias, si hay un déficit de glúcidos (ayuno, incapacidad de acceder a la glucosa: diabetes) el organismo utiliza rutas biosintéticas, garantizadas de la formación mínima de glúcidos para aquellos tejidos dependientes de este único combustible. Uno de los precursores que utiliza para esta síntesis es la molécula inicial del ciclo del ácido cítrico, el oxalacetato. La disminución de oxalacetato causa un descenso en el funcionamiento del ciclo, que ahora es incapaz por lo tanto de degradar las moléculas de acetil-CoA, provenientes de la β -oxidación, a un ritmo acorde con su formación. En esta situación el acetil-CoA excedente se utiliza para la síntesis de los cuerpos cetónicos (cetogénesis), que son: acetoacetato, D-3-hidroxiacetato y acetona.

Los cuerpos cetónicos son compuestos de cuatro átomos de carbono y naturaleza ácida, la presencia del grupo carboxilo y su pequeño tamaño les aporta una buena solubilidad en agua.

Las reacciones catalizadas enzimáticamente que tienen lugar para su síntesis son:

- 1) $2 \text{ Acetil-CoA} \rightarrow \text{Acetoacetil-CoA} + \text{CoA}$.
- 2) $\text{Acetoacetil-CoA} + \text{Acetil-CoA} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \beta\text{-hidroximetilglutaril-CoA} + \text{CoA}$.
- 3) $\beta\text{-hidroximetilglutaril-CoA} \rightarrow \text{Acetoacetato} + \text{Acetil-CoA}$.
- 4) $\text{Acetoacetato} + \text{NADH} + \text{H}^+ \rightarrow \text{D-3-hidroxiacetato} + \text{NAD}^+$ (El cuerpo cetónico más abundante).



- 5) $\text{Acetoacetato} + \text{H}^+ \rightarrow \text{Acetona} + \text{CO}_2$ (Cuerpo cetónico menos abundante que puede formarse también por descarboxilación espontánea del acetoacetato). Esta ruta tiene lugar fundamentalmente en las mitocondrias de las células hepáticas.

CATABOLISMO DE AMINOÁCIDOS Y BIOMOLÉCULAS NITROGENADAS

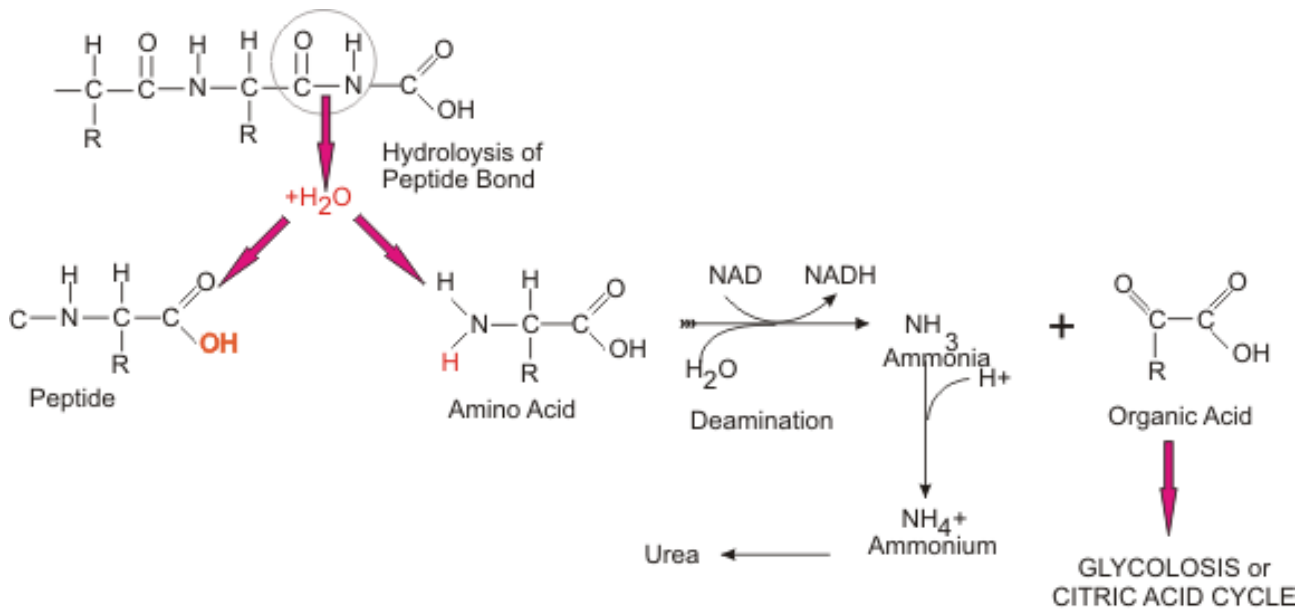
INTRODUCCIÓN

Los aminoácidos y nucleótidos constituyen las biomoléculas básicas para el desarrollo de los seres vivos, ya que son las unidades elementales de proteínas y ácidos nucleicos. La característica común de estos dos tipos de moléculas es la elevada proporción de nitrógeno que entra a formar parte de las mismas, siendo este elemento químico prácticamente exclusivo de estas macromoléculas.

Las proteínas ingeridas en exceso, a diferencia de glúcidos y lípidos, no se pueden almacenar y por lo tanto deben ser degradadas. Existen estados metabólicos, como la inanición o la diabetes, en que la carencia de otros combustibles, obliga a la utilización de las propias proteínas corporales como moléculas combustibles para la obtención de energía, pero aparte de estas situaciones, el organismo es muy conservador en el procesado metabólico de las proteínas, utilizando preferentemente como sustratos energéticos glúcidos y lípidos.

En un adulto normal de unos 70 Kg de peso se recambian del orden de unos 400 gramos de proteína al día; de esta cantidad, la mayor parte corresponde al proceso de destrucción/formación de las propias proteínas (300 gramos), y el resto (100 gramos), quitando una pequeña parte que es utilizada en la síntesis de derivados nitrogenados, se oxida hasta CO_2 y H_2O .

CATABOLISMO DE PROTEÍNAS



PROTEIN CATABOLISM

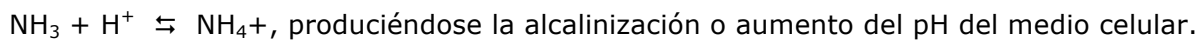
Frank Boumpfrey M.D. 2009

El catabolismo de los aminoácidos requiere en primer lugar el estudio de la degradación de las macromoléculas proteicas origen de los mismos.

Las proteínas exógenas son degradadas hasta sus aminoácidos constituyentes mediante la acción de una serie de enzimas proteolíticas, proteasas y peptidasas. Las proteínas endógenas son degradadas por un conjunto de enzimas intracelulares, semejantes a los que actúan en el aparato digestivo.

CATABOLISMO DE LOS AMINOÁCIDOS

Las rutas degradativas de los aminoácidos son muy semejantes en la mayoría de los organismos y constan básicamente de dos fases, la separación y posterior procesamiento del grupo amino, y la oxidación total del esqueleto carbonado que queda hasta CO_2 y H_2O . La principal diferencia entre el catabolismo de aminoácidos y el de otras biomoléculas ya estudiadas, glúcidos y lípidos, lo constituye precisamente el elemento químico que les da carácter, el nitrógeno. El grupo amino se elimina en forma de amoníaco, y aunque en pequeñas cantidades este metabolito de desecho no genera problemas, en grandes cantidades resulta tóxico. Las concentraciones en plasma pueden encontrarse entre 30 y $60\mu\text{M}$ pero a partir de $50\mu\text{M}$ empiezan a aparecer efectos tóxicos que pueden llegar al coma y a la muerte. A pH neutro, la forma más abundante es la de ión amonio, ya que el amoníaco es una base fuerte y la reacción que tiene lugar es:

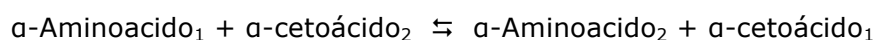


Un individuo adulto elimina de 1 a 2 gr/día de amoníaco en forma de iones amonio a nivel renal. Pero la mayor parte del amoníaco, bien sea el procedente de la degradación de los aminoácidos del hepatocito como el importado de los tejidos extrahepáticos, perderá su toxicidad a nivel del hígado, mediante la formación de un producto inocuo como es la urea.

Separación del grupo amino

El primer paso en la oxidación de los aminoácidos consiste en la eliminación del grupo amino, proceso que puede realizarse a través de varias estrategias.

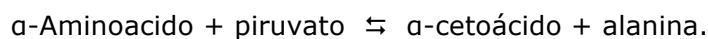
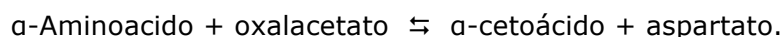
- 1) Transaminación**, o cesión de grupos amino a una molécula aceptora. Son reacciones de transferencia de grupos amino o transaminaciones, que tienen lugar en el citoplasma de las células. Son catalizadas por unas enzimas denominadas transaminasas. La reacción sería:



La reacción más habitual es con el cetoglutarato:



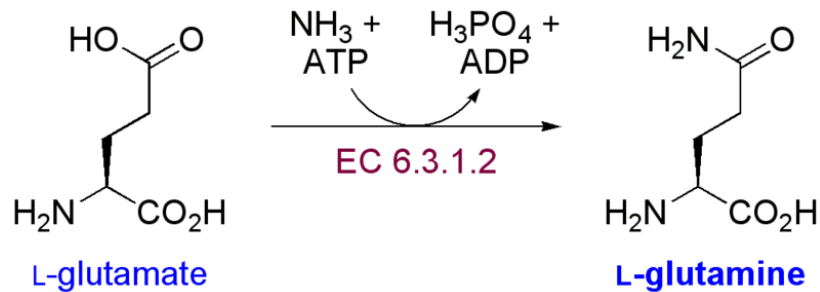
Otros cetoácidos que captan grupos amino, aunque en menor escala, son el oxalacetato y el piruvato, siendo sus reacciones:



- 2) Desaminación oxidativa.** Muchos aminoácidos a través de las reacciones de transaminación, ceden su grupo amino al α -cetoglutarato formándose glutamato. Este aminoácido es introducido en la mitocondria por un sistema de transporte específico, y en la matriz mitocondrial es procesado para separar su grupo amino. Esta reacción produce la eliminación directa de un grupo amino en forma de amoníaco denominándose: desaminación; es catalizada por la glutamato deshidrogenasa. Puede utilizar como coenzimas tanto el NAD^+ como NADP^+ , y el producto de la reacción es el α -cetoglutarato. La reacción que tiene lugar es:



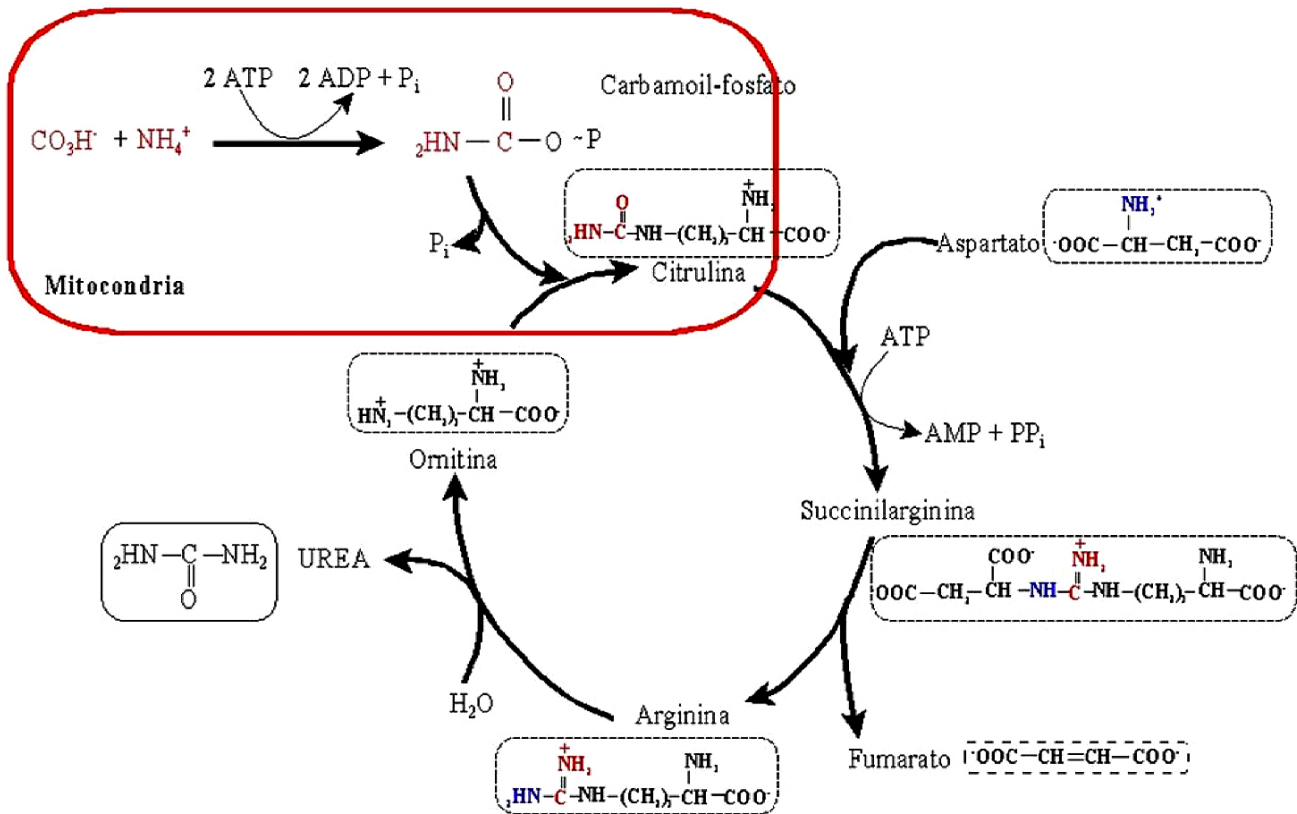
- 3) **Transdesaminación**, este sistema de separación del grupo amino consiste sencillamente, en la acción secuencial de los dos tipos de reacciones descritos. La acción de una transaminasa seguida de la glutamato deshidrogenasa permite que cualquier aminoácido se deshaga del grupo amino en forma de amoníaco o iones amonio.



- 4) **Síntesis de glutamina.** Por medio de la glutamina sintetasa, en muchos tejidos, el amoníaco se combina con el glutamato, para en una reacción con coste energético sintetizar glutamina. La glutamina es una forma importante de transporte de los grupos amino en el organismo, y en aquellos órganos como músculo, cerebro, o riñón donde la producción de amoníaco puede incrementarse de manera significativa, se utiliza esta vía como sistema de seguridad para evitar los efectos tóxicos de la acumulación de amoníaco. En el caso del músculo esquelético, la alanina desarrolla un importante papel como transportador de grupos amino hasta el hígado a través de un ciclo denominado ciclo de la glucosa-alanina o simplemente ciclo de la alanina.

Ciclo de la urea

Dependiendo del medio ambiente en el que vivan, los organismos han desarrollado tácticas diferentes para eliminar el amoníaco. En los animales ureotéticos, grupo al que pertenece el ser humano, el amoníaco se transforma en urea en las células hepáticas a través de una ruta denominada el ciclo de la urea.



El ciclo consta de una secuencia de cinco reacciones catalizadas enzimáticamente que se desarrollan las dos primeras en las mitocondrias y las restantes en el citoplasma:

- 1) La primera reacción, se desarrolla en la matriz mitocondrial y consiste en la condensación de una molécula de amoníaco y una de anhídrido carbónico produciendo carbamoil-fosfato. Esta reacción es catalizada por la enzima carbamoil-fosfato sintetasa I, en una reacción con consumo de ATP.
- 2) El carbamoil-fosfato cede su grupo carbamoilo a un aminoácido no proteico como es la ornitina dando citrulina, otro aminoácido no proteico. Esta reacción está catalizada por la enzima ornitina transcarbamilasa. La citrulina sale de la mitocondria a través de un sistema transportador específico, y ya en el citoplasma, se desarrollan las siguientes reacciones.
- 3) Se produce una reacción de condensación que permite incorporar un segundo grupo amino a la molécula, el dador de este grupo amino es el aspartato, que se une a la molécula de citrulina formando arginina-succinato. Para esta reacción de condensación se requiere la catalización de la enzima argininosuccinato sintetasa y el consumo de ATP.

- 4) La molécula de argininosuccinato se rompe por acción de la enzima argininasuccinato liasa en dos productos que son el fumarato (metabolito intermediario del ciclo del ácido cítrico) y la arginina, un aminoácido proteico.
- 5) La última reacción la cataliza la arginasa que rompe la molécula de arginina dando urea y ornitina, ésta última es transportada a la mitocondria para recomenzar el ciclo. La actividad de la arginasa es mucho mayor a nivel de los hepatocitos que en otros tejidos donde está presente, apoyando la idea de que la función principal del ciclo en el hígado es la formación de la urea.

El producto final de esta ruta, la molécula de urea, es un producto de desecho condensado dónde el átomo de carbono se excreta en su estado más oxidado, y los dos grupos amino, incorporándose de distinta forma y en distintos puntos del ciclo, pueden provenir de cualquier aminoácido.

En la ecuación global del ciclo puede observarse que es un proceso costoso desde el punto de vista energético, ya que la síntesis de una molécula de urea supone el consumo de cuatro enlaces de alta energía:



La excreción del nitrógeno en forma de urea, en vez de amoníaco, supone un costo de aproximadamente el 15 % de la energía obtenida en la degradación de los aminoácidos. Aunque si se tiene en cuenta que uno de los productos es el fumarato, que rinde energía a través del ciclo del ácido cítrico, este costo podría reducirse en una buena parte.

Regulación del ciclo de la urea

El control del balance nitrogenado se apoya tanto en los correctos niveles de entrada como en los de salida, con lo cual, la regulación del ciclo debe ser lo suficientemente estricta como para lograr un correcto equilibrio en dicho balance. La urea constituye en condiciones de ingesta normal de proteínas, alrededor del 80% de los compuestos nitrogenados de la orina.

La regulación se realiza de forma global, a dos niveles. A largo plazo se controlan las cantidades presentes de enzimas que actúan en el ciclo, y a corto plazo, la regulación que se lleva a cabo es una regulación alostérica sobre la primera enzima del ciclo, la carbamoil fosfato sintetasa I. Esta enzima es activada por un metabolito, N-acetil-glutamato, que se sintetiza cuando en la mitocondria los niveles de arginina y glutamato son altos. La presencia de este activador alostérico es indicativa de altos contenidos de arginina, metabolito intermediario del ciclo que se acumula cuando éste se desarrolla a baja velocidad.

DEGRADACIÓN DEL ESQUELETO CARBONADO DE LOS AMINOÁCIDOS

Para la degradación de los esqueletos carbonados de los veinte aminoácidos proteicos existen veinte rutas catabólicas; sin embargo, a diferencia de las rutas descritas para glúcidos y lípidos, aportan una cantidad muy pequeña de energía (en condiciones normales del 15 al 20% de la producción total de energía). La actividad de cada una de estas rutas depende de las necesidades o los excedentes de cada aminoácido.

Las veinte rutas catabólicas convergen en cinco metabolitos que entran al ciclo de Krebs, así, diez aminoácidos se degradan dando acetil-CoA, cinco, α -cetoglutarato, cuatro, succinil-CoA, dos, fumarato y dos, oxalacetato.

Los aminoácidos que se degradan dando como producto final un metabolito del ciclo de Krebs o bien piruvato, son considerados **glucogénicos**, por su capacidad de formar glucosa a través de una ruta biosintética, la gluconeogénesis; mientras que los que se degradan a acetil-CoA se denominan **cetogénicos** por su capacidad de formar cuerpos cetónicos. La división entre aminoácidos cetogénicos y glucogénicos no es absoluta, ya que hay algunos, denominados **mixtos** (triptófano, fenilalanina, tirosina e isoleucina) que son a la vez glucogénicos y cetogénicos.

DEGRADACIÓN DE NUCLEÓTIDOS

Aunque los ácidos nucleicos no constituyen ninguna fuente de energía apreciable en los alimentos ingeridos son un componente más de los mismos, y, por lo tanto, también son utilizados por el organismo. Al igual que los aminoácidos son moléculas nitrogenadas y, en menor proporción, también contribuyen al balance nitrogenado. A nivel endógeno, los ácidos nucleicos, básicamente el ARN, presentan cierta tasa de recambio, determinando en muchos casos la necesidad de eliminar el exceso de los mismos.

Los ácidos nucleicos son degradados a nucleótidos por acción de las enzimas ADNasas y ARNasas, la acción posterior de fosfatasas elimina el grupo fosfato, permitiendo la obtención de nucleósidos. Estos por la acción de nucleosidasas escinden su pentosa y la base nitrogenada. Las bases nitrogenadas pueden reciclarse para formar nuevos nucleótidos, o bien si no son necesarias, son degradadas.

Catabolismo de nucleótidos púricos

Si el nucleótido lleva la base guanina la degradación sigue el esquema general descrito anteriormente, quedando como único resto el anillo púrico de la guanina. Por medio de la guanino desaminasa, se elimina un grupo amino de la base dando un intermediario denominado xantina, la cual es oxidada por acción de la enzima xantina oxidasa, con producción de peróxido de hidrógeno, ya que el aceptor de electrones es el O_2 , y la formación de un producto final que es el ácido úrico.

Si el nucleótido lleva la base adenina el proceso comienza a nivel del nucleósido adenosina que es desaminado, por acción de la adenosina desaminasa, para formar un nucleósido denominado inosina; posteriormente, se separa la pentosa. La base libre recibe el nombre de hipoxantina, la cual se oxida a xantina y a ácido úrico por acción de la misma xantina oxidasa.

Catabolismo de nucleótidos pirimidínicos

Las vías de degradación de las pirimidinas son rutas metabólicas más largas en las que la actuación de varias enzimas, desaminasas, hidrolasas y reductasas, dan como productos finales pequeños compuestos hidrocarbonados, acetato y propionato; y los grupos amino que son separados a lo largo de la ruta se eliminan en forma de urea.