



Licenciatura en Nutrición

Bioquímica

Primer año

Módulo 16

Lección 2.1

Síntesis y degradación de cuerpos cetónicos

1. Cuerpos cetónicos

El acetil-CoA producto de la oxidación de los ácidos grasos en la mitocondria del hígado puede ser posteriormente oxidado por medio del ciclo de Krebs. Sin embargo, en aquellas condiciones en las que el oxalacetato, intermediario del ciclo de Krebs, es utilizado como sustrato gluconeogénico, una fracción significativa de este acetil-CoA tiene otro destino. *Por medio de un proceso conocido como **cetogénesis**, que ocurre primariamente en la mitocondria del hígado, el acetil-CoA es convertido a **acetoacetato** o a **β -hidroxibutirato**. Estos compuestos que junto con la **acetona** son llamados, **cuerpos cetónicos**, sirven como importante combustible metabólico para muchos tejidos periféricos, particularmente el cerebro, corazón, músculo esquelético, riñón, glándula mamaria, etc.* El cerebro, bajo circunstancias normales, utiliza sólo glucosa como su fuente de energía (los ácidos grasos no son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica), pero durante el ayuno, los cuerpos cetónicos se transforman en la principal fuente de combustible. *Los cuerpos cetónicos son los equivalentes solubles en agua de los ácidos grasos.*

1.1 Cetogénesis

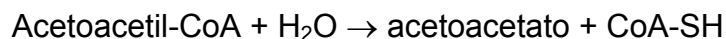
La cetogénesis es un proceso metabólico que se produce exclusivamente en el hígado, debido a que es el único tejido que expresa la enzima *HMG-CoA liasa*. El acetil-CoA se transforma en acetoacetato a través de tres reacciones:

1. Dos moléculas de acetil-CoA son condensadas a *acetoacetil-CoA* por medio de la tiosasa (también llamada *acetoacetil sintasa*) en la reacción inversa a la reacción final de la β -oxidación.

2. Condensación del *acetoacetil-CoA* con una tercera molécula de acetil-CoA por medio de la *HMG-CoA sintasa* para formar *β -hidroxi- β -metilglutaril-CoA* (HMG-CoA).

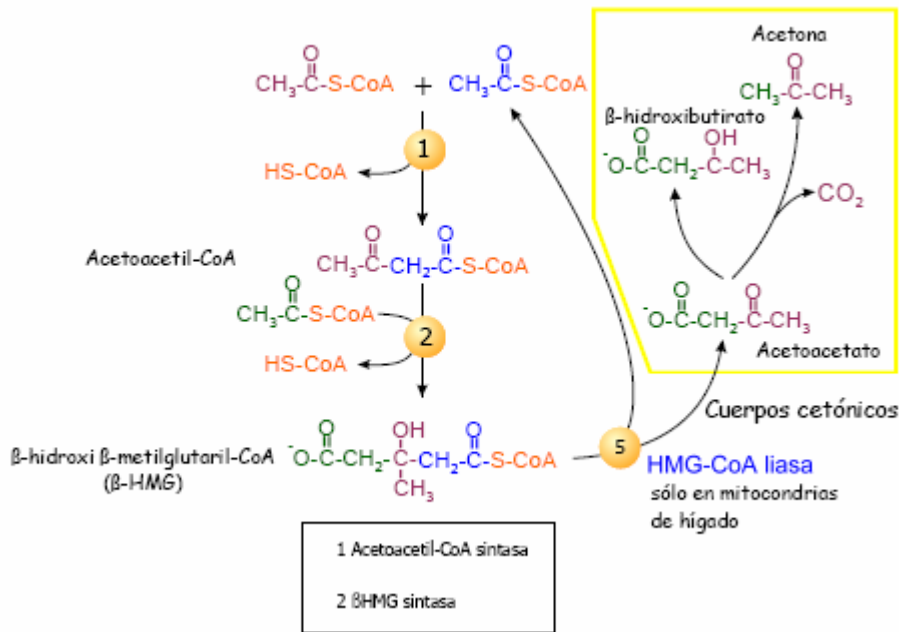
3. Degradación del HMG-CoA a acetoacetato y acetil-CoA catalizada por la *HMG-CoA liasa*. (El HMG-CoA es también precursor en la biosíntesis del colesterol y por lo tanto puede ser desviado para este propósito).

La reacción total catalizada por la HMG-CoA sintasa y la HMG-CoA liasa es:



El acetoacetato puede ser reducido a β -hidroxibutirato por medio de la β -hidroxibutirato deshidrogenasa

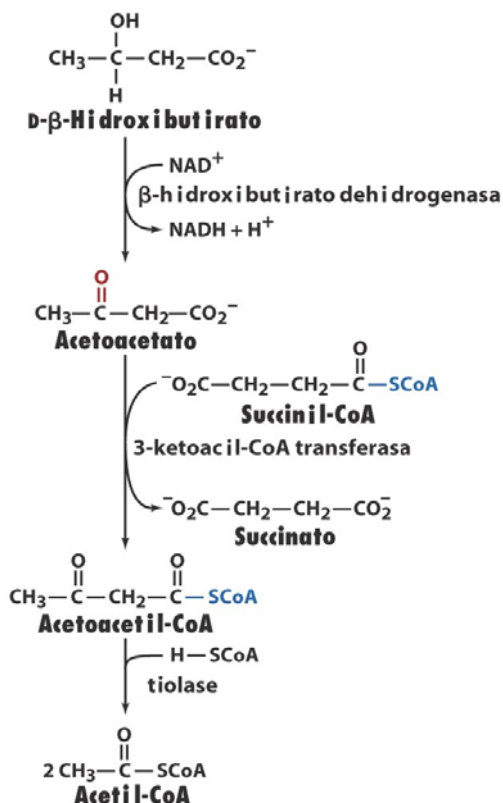
Además, el acetoacetato, al ser un β -cetoácido, también experimenta en forma relativamente fácil una descarboxilación no enzimática produciendo acetona y CO_2 que son eliminados por la respiración.



1.2 Cetolisis

Aunque el hígado es el órgano en donde se producen los cuerpos cetónicos, no tiene la capacidad de utilizarlos con fines energéticos como consecuencia de la falta de expresión de la enzima *3-cetoacil-CoA transferasa* necesaria para la degradación del acetoacetato.

El hígado libera acetoacetato y beta-hidroxibutilirato, los cuales son llevados por el torrente sanguíneo a los tejidos periféricos para ser utilizados como combustibles alternativos. Allí, estos productos son convertidos a acetil-CoA, por la vía de la *cetolisis*.



El mecanismo de reacción propuesto de la *3-cetoacil-CoA transferasa*, el succinil-CoA, que actúa como el dador de CoA, puede también ser convertido a succinato con la síntesis acoplada de GTP en la reacción de la succinil-CoA sintasa del ciclo de Krebs. La "activación" del acetoacetato elude este paso y por consiguiente tiene el "costo" de la energía libre de la hidrólisis del GTP.

Nótese que la cetolisis a partir de beta-hidroxibutilirato produce un equivalente de reducción NADH que puede reoxidarse en la cadena respiratoria y dar 3 ATP más.

Cuando la alimentación es normal, la producción hepática de cuerpos cetónicos es mínima, de tal forma que la concentración sanguínea de estos compuestos es muy baja. Sin embargo, la falta de alimentación acelera en gran medida la síntesis de cuerpos cetónicos, hasta el extremo de que los niveles pueden alcanzar niveles muy altos en sangre. Esta constituye la respuesta normal del organismo a la escasez de glúcidos y, desempeña una serie de objetivos fundamentales. En las primeras fases del ayuno, la utilización de los cuerpos cetónicos por parte del corazón y el músculo esquelético reserva la glucosa para el mantenimiento del sistema nervioso central. Cuando el ayuno se prolonga, la concentración de acetoacetato y β -hidroxibutirato aumentan, para asegurar una captación eficiente por el cerebro, permitiendo así un ahorro adicional de la glucosa.

1.3 Regulación metabólica

La acumulación de cuerpos cetónicos en la sangre en diversas enfermedades se debe a que mientras la síntesis de estos puede alcanzar valores muy altos, la capacidad de los tejidos periféricos para utilizarlos es limitada. Hasta cierto límite, mientras más cuerpos cetónicos se generan en el hígado, más cuerpos cetónicos se metabolizan en los tejidos extrahepáticos.

El sitio primario de regulación de la cetogénesis es a nivel del mecanismo de ingreso de los ácidos grasos a la mitocondria para ser β -oxidados. La carnitina aciltransferasa I (CAT-I) se localiza en la superficie externa de la membrana interna mitocondrial y en estado basal, el complejo es inactivo y los ácidos grasos no puede seguir el camino de la β -oxidación. Durante el ayuno o en la diabetes descompensada, este sistema enzimático se activa. El malonil-CoA es un inhibidor potente de la CAT-I, de modo que los factores que afectan su concentración citosólica pueden regular la velocidad de transferencia de ácidos grasos a la mitocondria y en consecuencia, la β -oxidación y la cetogénesis. Así, el glucagón es un activador del sistema CAT-I y por ende, activa la lipólisis y la cetogénesis. Además, el glucagón produce un aumento en la concentración de carnitina, lo cual favorece la formación de acil-carnitina. Por el contrario, la insulina tiene un efecto inhibitorio de la lipólisis, favoreciendo la lipogénesis y en consecuencia, inhibiendo el ingreso de ácidos grasos a la mitocondria.