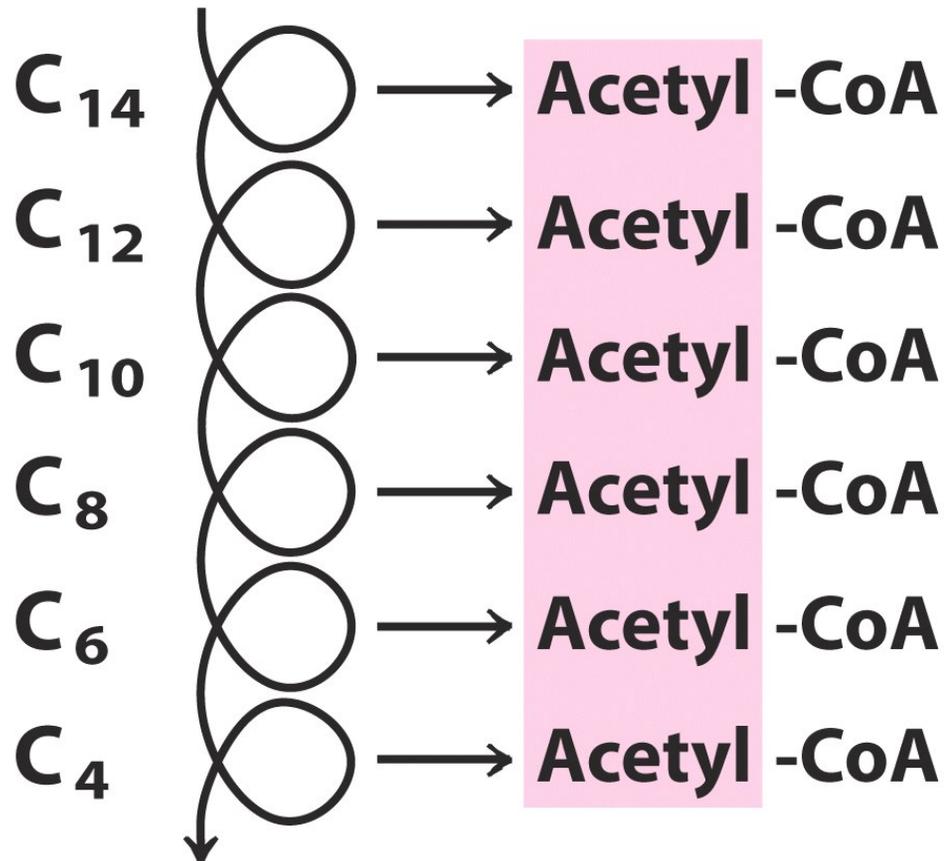
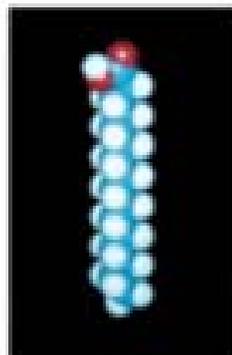


Oxidación de los ácidos grasos

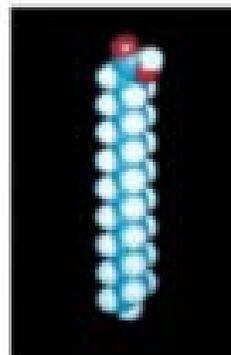


Acetyl -CoA

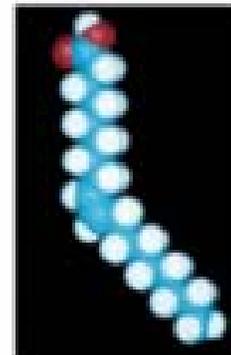
- Un ácido graso contiene una larga cadena hidrocarbonatada y un grupo terminal carboxilato.



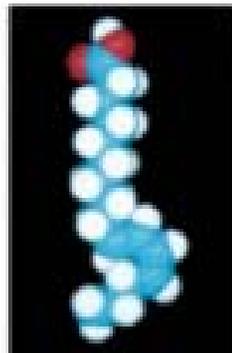
Palmitic acid



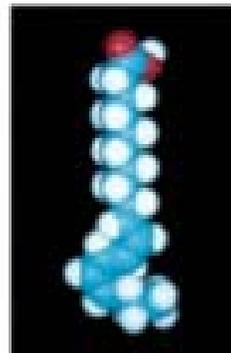
Stearic acid



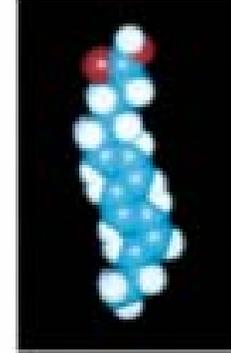
Oleic acid



Linoleic acid



n-Linolenic acid

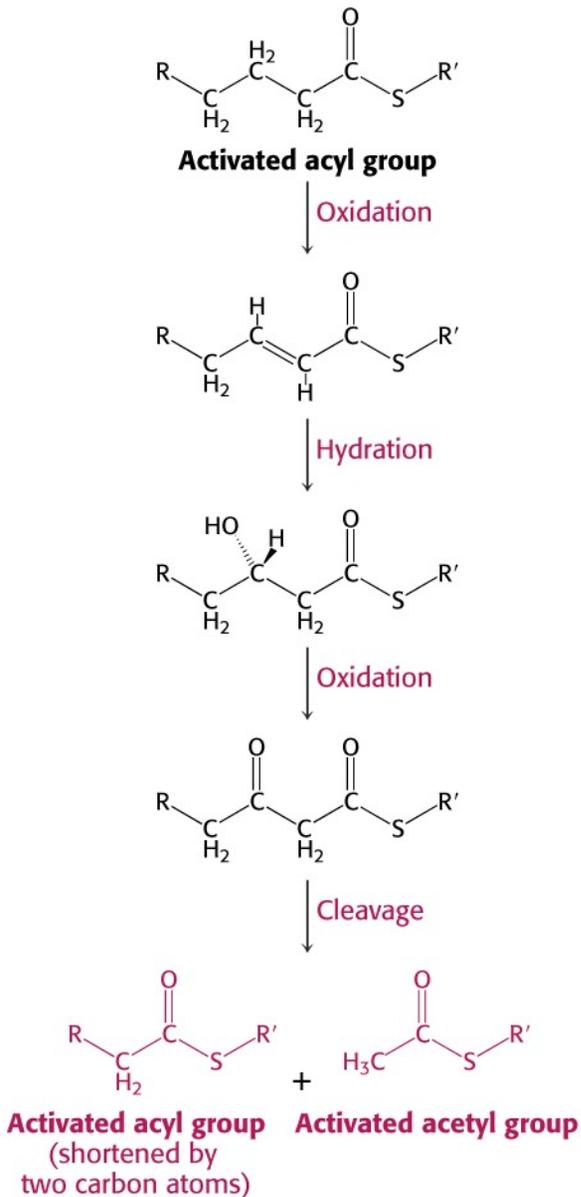


Arachidonic acid

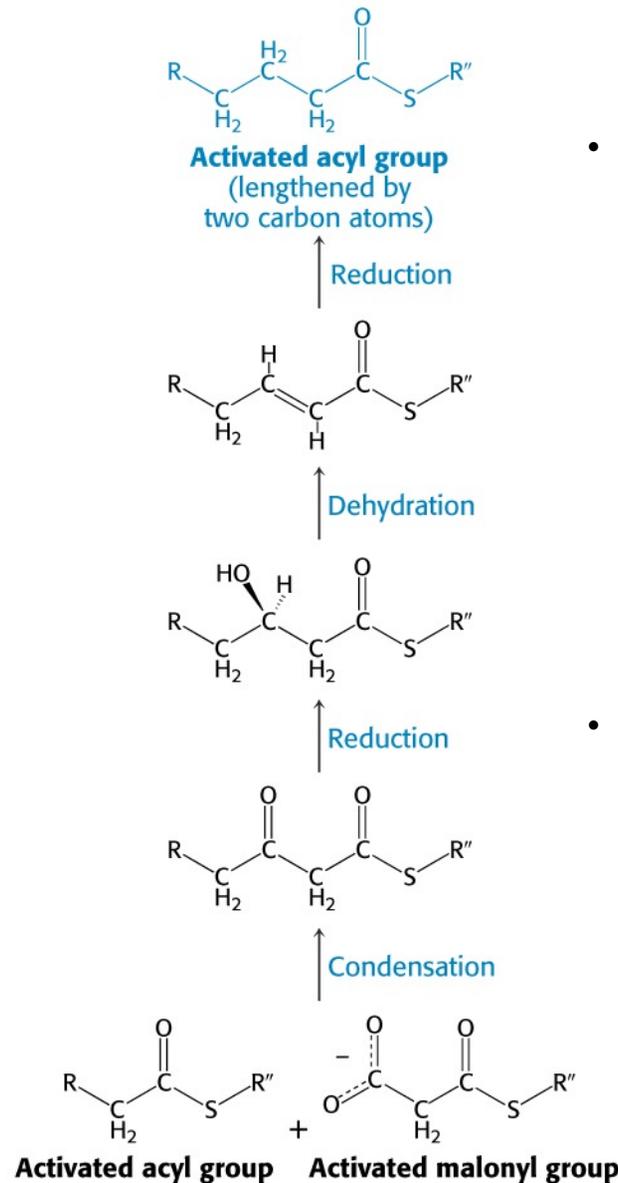
- Los ácidos grasos tienen cuatro destinos fisiológicos:
 - **Forman parte de la estructura de los fosfolípidos y glucolípidos**, componentes importantes de las membranas biológicas
 - Muchas **proteínas** son modificadas por la **unión covalente de ácidos grasos**, para ser dirigidas hacia posiciones de membrana
 - **Son moléculas que pueden ser oxidadas para obtener energía.** Son almacenadas en forma de triacilglicéridos (grasas neutras, triacilgliceroles): ésteres de ácidos grasos con glicerol. Los ácidos grasos son movilizados desde los triacilglicéridos y oxidados para cubrir las necesidades de la célula o del organismo.
 - Los derivados de ácidos grasos actúan como **hormonas y mensajeros intracelulares.**

Metabolismo de los ácidos grasos

FATTY ACID DEGRADATION



FATTY ACID SYNTHESIS



- La degradación y síntesis de los ácidos grasos son procesos relativamente simples, y son en esencia procesos inversos.
- El proceso de **degradación** convierte una molécula alifática de cadena larga, como es un ácido graso, a un conjunto de unidades de acetilo activadas (moléculas de acetil-CoA), que pueden ser procesadas por el ciclo del ácido cítrico. Se parte de una molécula de ácido graso activada, que se oxida, hidrata, oxida y se escinde finalmente obteniéndose acetil-CoA) y un ácido graso activado de nuevo pero con dos carbonos menos.
- La **síntesis** es en esencia el proceso inverso al anterior. El proceso empieza con los monómeros, unidades de acilo y de malonilo activadas, que condensan para formar un fragmento de cuatro carbonos. El carbonilo formado debe reducirse, deshidratarse y reducirse en un proceso opuesto al de la degradación para dar lugar a un molécula de acilo activada alargada en dos carbonos más.

Metabolismo de los ácidos grasos

- Los ácidos grasos y glicerol se obtienen como combustible metabólico de los triacilglicéridos:
 - Ingeridos en la dieta
 - almacenados en las células del tejido adiposo (adipocitos)(los ácidos grasos en forma libre solo están en cantidades traza en la célula).
- Los triacilglicéridos son depósitos muy concentrados de energía, porque se encuentran en forma reducida y anhidra:
 - Su oxidación completa tiene un **rendimiento energético mayor**:
 - ácidos grasos: **9 kcal/g**
 - carbohidratos y proteínas: **4 kcal/g****(los ácidos grasos están mucho más reducidos)**
 - **Carácter apolar**: Se almacenan en forma casi anhidra, (carbohidratos y aminoácidos son polares, hidratados en mayor grado):
 - 1 g glucógeno seco retiene aproximadamente 2 gramos de agua.
 - 1 gramo de grasa prácticamente anhidra acumula más de seis veces la energía de 1 gramo de glucógeno hidratado .
- Reservas energéticas de hombre normal (70 Kg):
 - 100000 kcal triacilglicéridos (11 Kg)  55 Kg si estuviera en forma de glucógeno!!
 - 250000 kcal en proteínas,
 - 600 kcal en glucógeno
 - 40 kcal en glucosa.
- Las reservas de glucógeno y glucosa proporcionan la energía suficiente para mantener las funciones biológicas durante unas 24 horas, mientras que los triacilglicéridos permiten la supervivencia durante unas semanas.

- En los mamíferos los triacilglicéridos tienen como principal centro de acumulación en el citoplasma de las células adiposas (adipocitos o células grasas), en forma de gotas que se unen hasta formar un gran glóbulo que puede ocupar casi todo el volumen celular. Los adipositos son células especializadas en la síntesis y almacenamiento de los triacilglicéridos, así como en su movilización como moléculas combustibles que se transportan por la sangre a otros tejidos.

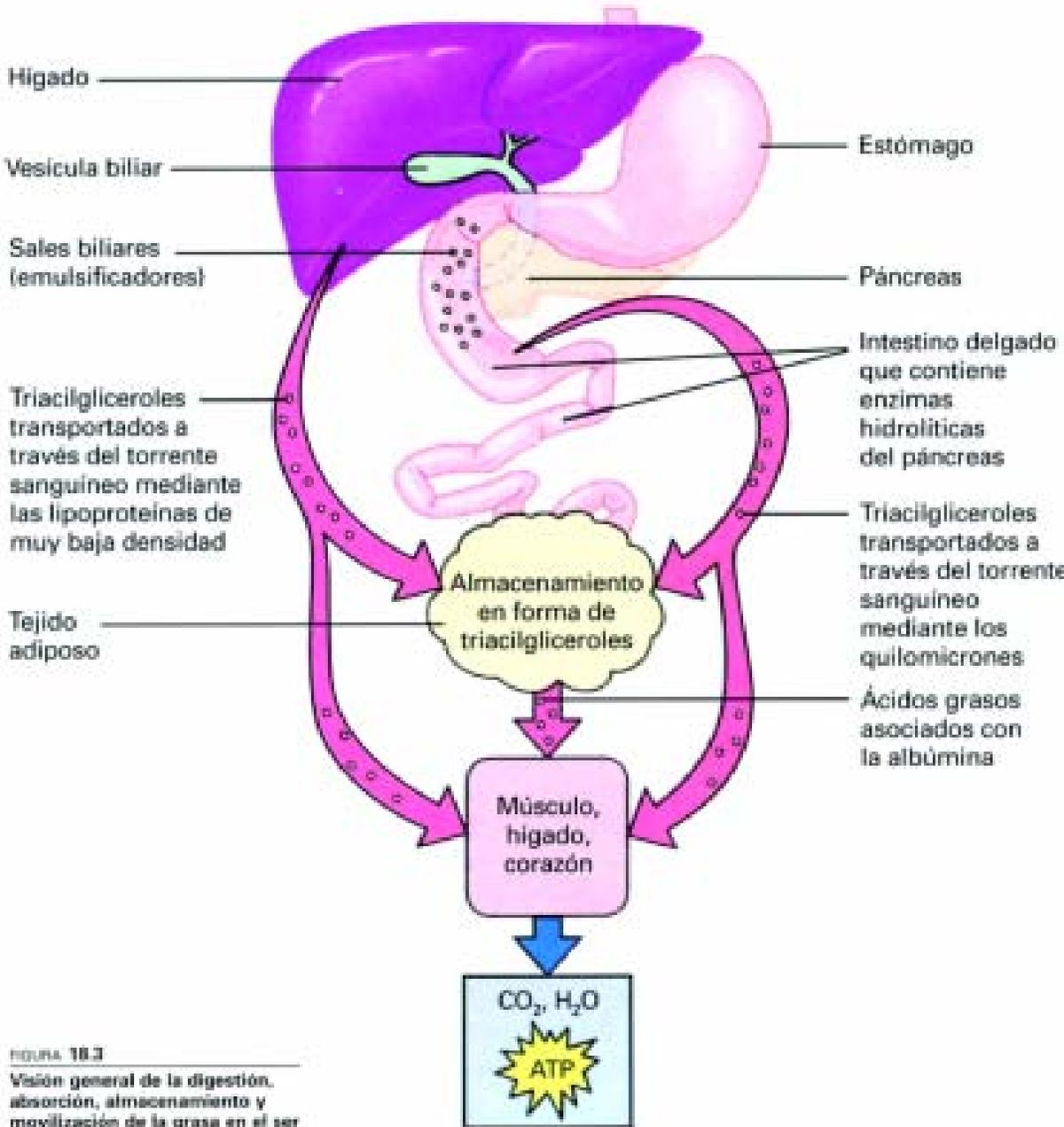
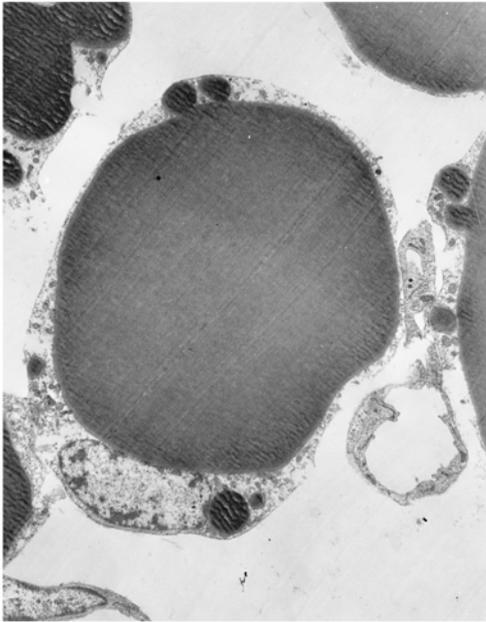
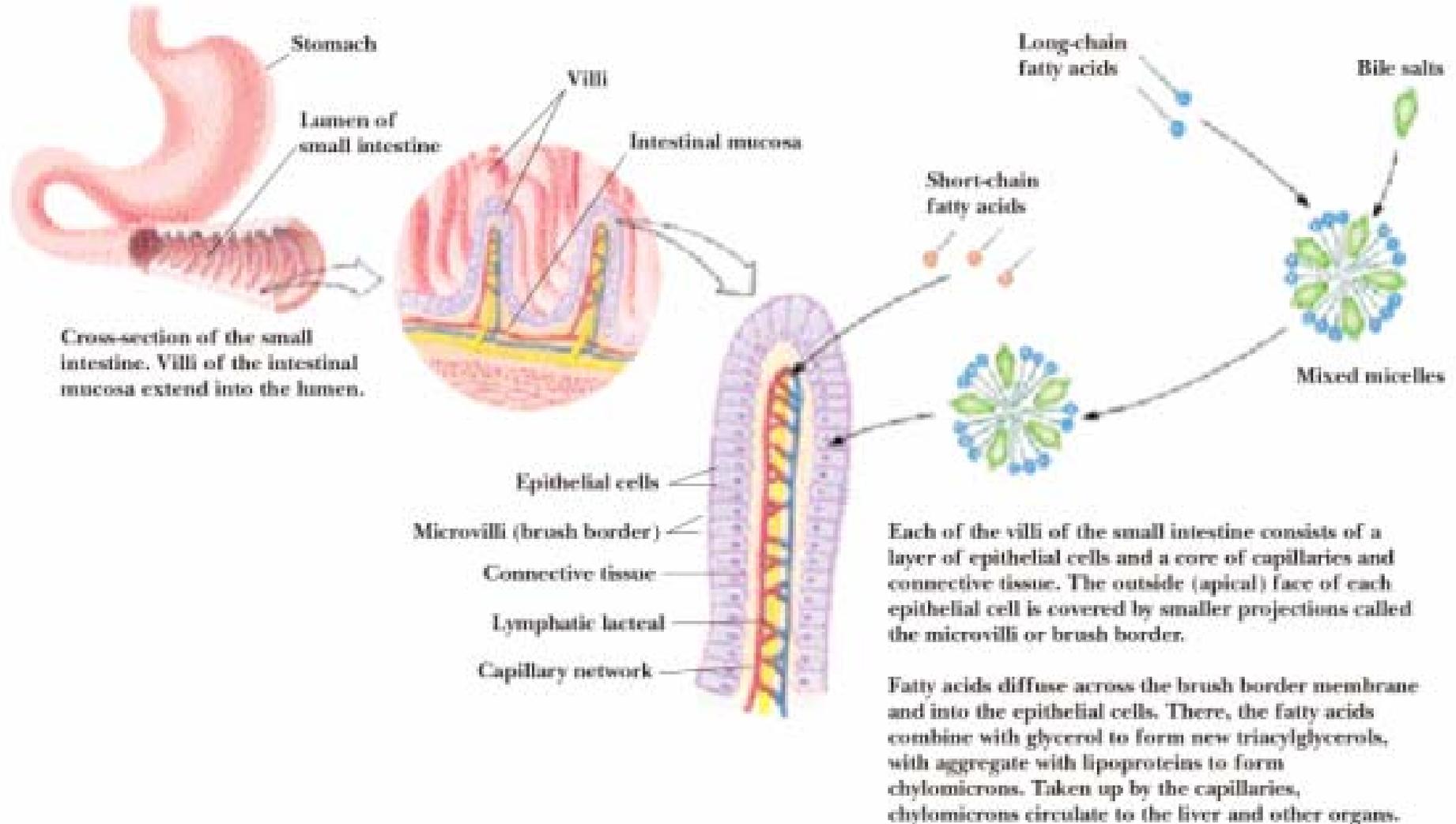
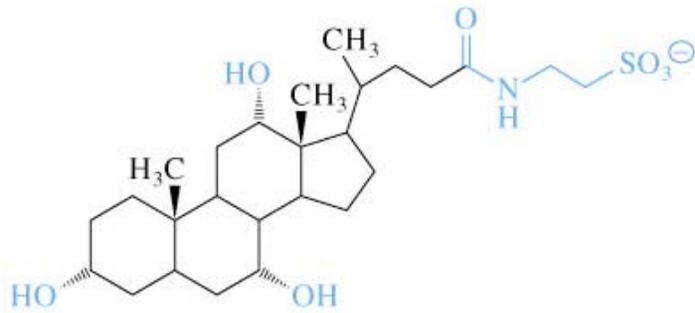


FIGURA 18.3
 Visión general de la digestión, absorción, almacenamiento y movilización de la grasa en el ser humano.

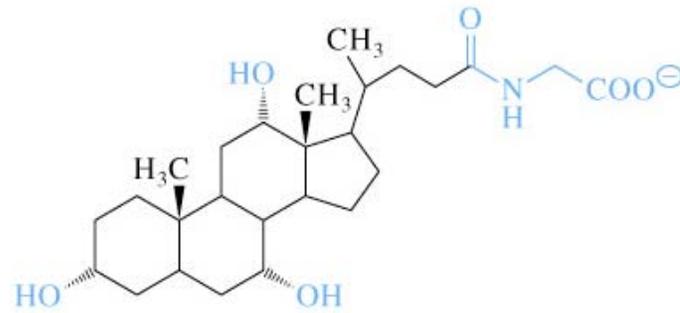


- Aparte de los triacilglicéridos de reserva en la células adiposas, ingerimos lípidos en la dieta, que en su gran mayoría son también triacilglicéridos. Como tales no pueden ser absorbidos por el epitelio intestinal y deben ser degradados previamente a ácidos grasos.
- Para ello han de ser solubilizados en forma de micelas formadas con **sales biliares**, moléculas anfipáticas sintetizadas a partir de colesterol y secretadas por la vesícula biliar.

- Taucocolato y glicocolato, derivados de colesterol, son las sales biliares más abundantes

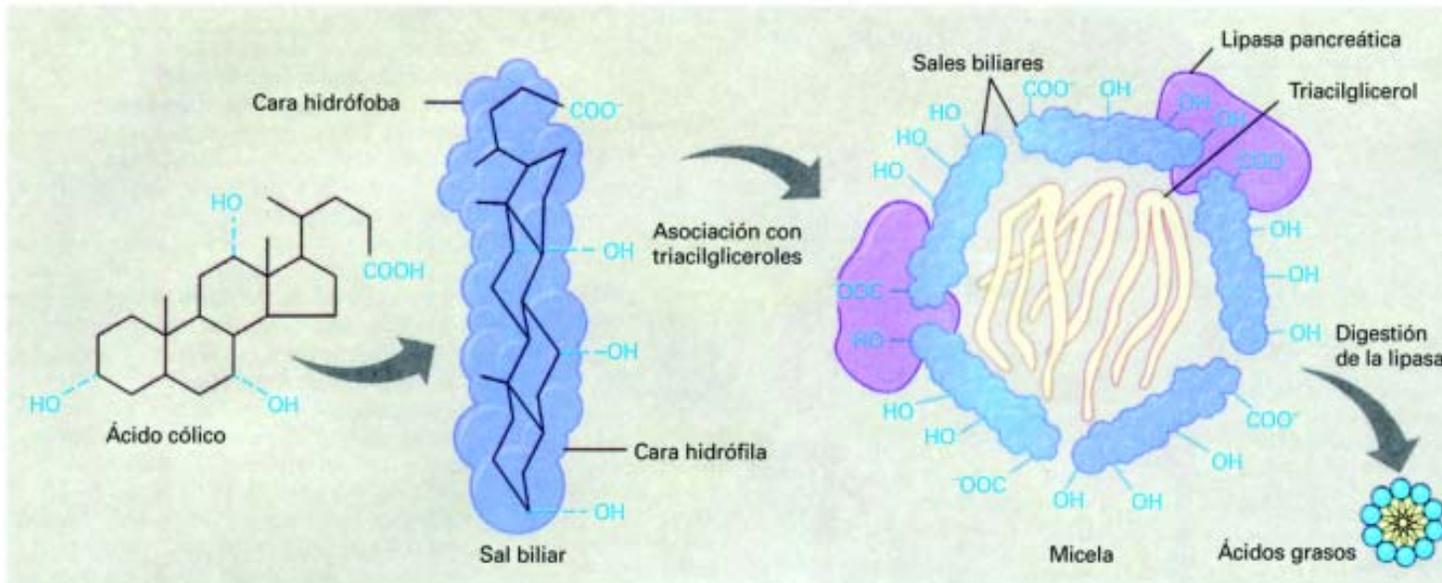


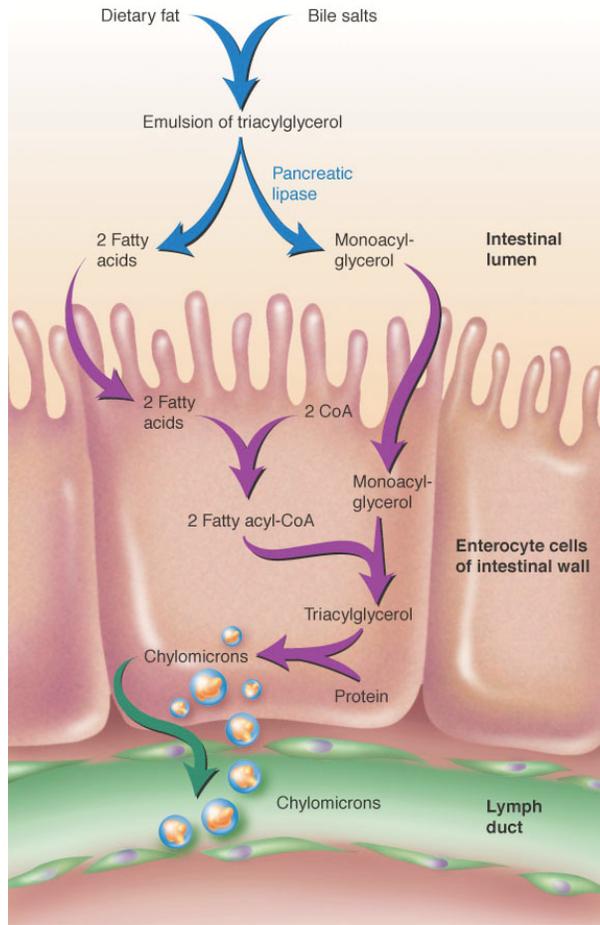
Taurocholate



Glycocholate

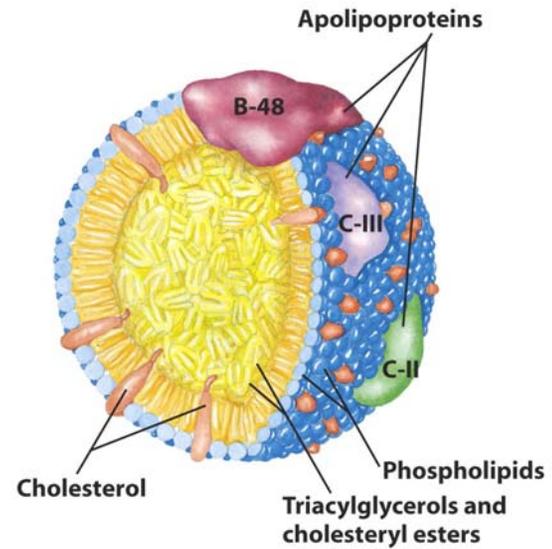
- La incorporación de los lípidos a las micelas orienta los enlaces éster de los lípidos hacia la superficie de la micela, logrando que sean accesibles a la digestión por parte de lipasas pancreáticas (que se encuentran en forma soluble). Una producción defectuosa de sales biliares implica la expulsión de las grasas en forma de heces (esteatorrea)





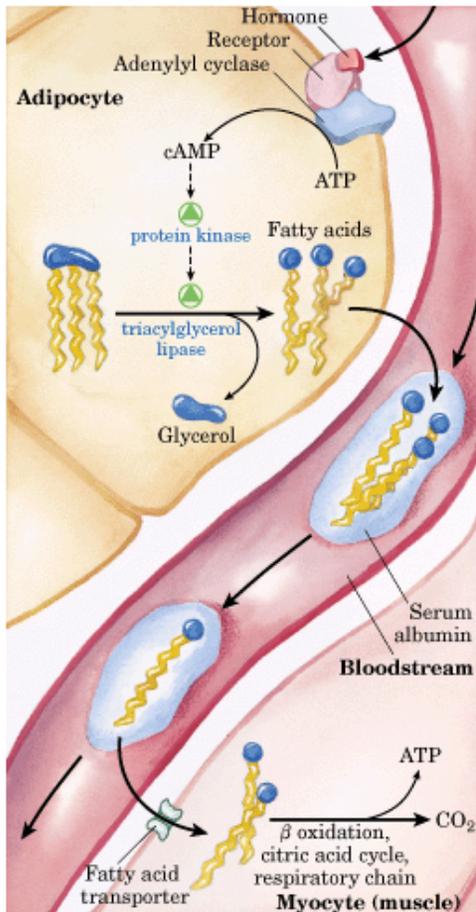
- Las lipasas pancreáticas digieren los triacilglicéridos hasta ácidos grasos libres y monoacilglicerol, estos productos de la digestión se transportan en las micelas al epitelio intestinal donde son absorbidas a través de la membrana plasmática.
- En las células de la mucosa intestinal los triacilglicéridos son resintetizados de nuevo a partir de los ácidos grasos y monoacilglicerol absorbidos y son posteriormente empaquetados en partículas de lipoproteína transportadoras (apoproteínas) denominadas **quilomicrones**:
 - Son partículas estables con un diámetro aproximadamente de 180-500 nm
 - Contienen como principal componente proteico apoproteína B-48
 - Sirven también para transportar vitaminas liposolubles y colesterol.

- Los quilomicrones son liberados al sistema linfático y después pasan a la sangre. Se unen posteriormente a lipoprotein lipasas ligadas a membrana, principalmente en tejidos adiposo y muscular, donde una vez más son degradados los triacilglicéridos a ácidos grasos y monoacilglicerol, para formar de nuevo triacilglicéridos (en tejido adiposo) o ser oxidados para proporcionar energía (en músculo).

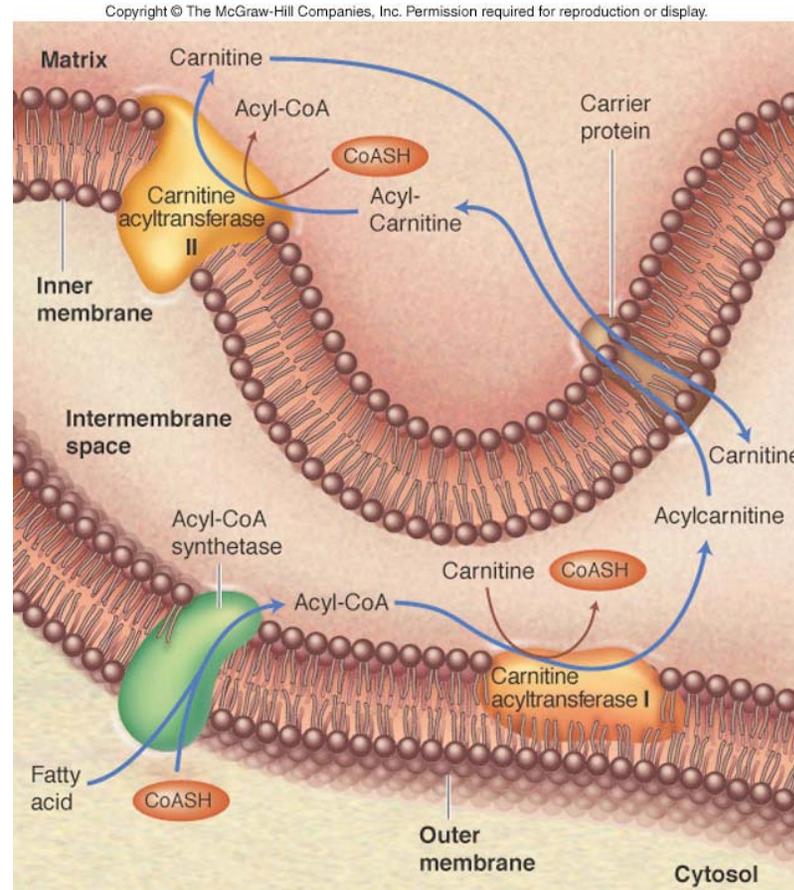


- Para que los tejidos periféricos puedan acceder a la energía almacenada en los lípidos del tejido adiposo, estos lípidos deben movilizarse. Este proceso se realiza en **tres etapas**

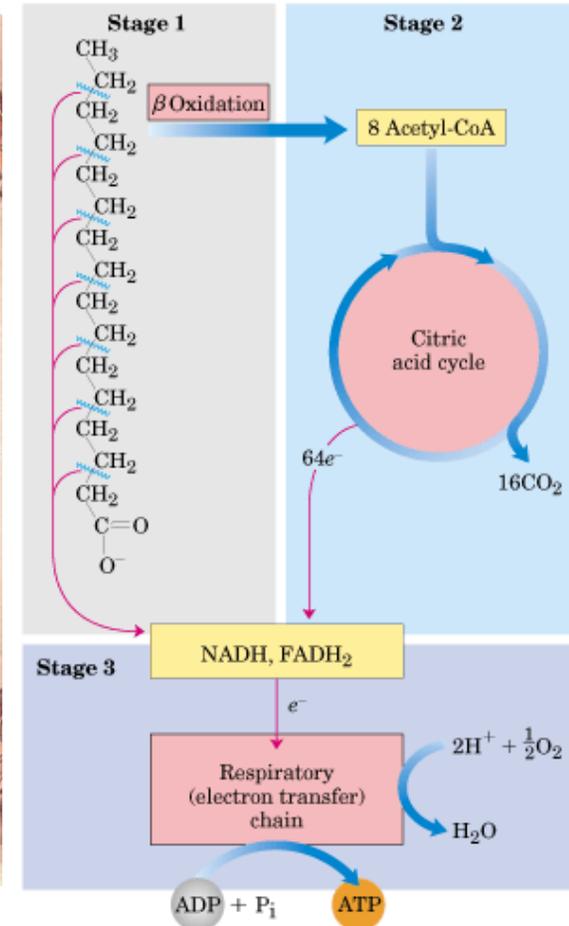
1 Los triacilglicéridos se degradan a ácidos grasos y glicerol, que se liberan desde el tejido adiposo y se transportan a los tejidos que requieren energía.



2 En estos tejidos, los ácidos grasos deben activarse y transportarse al interior de la mitocondria para su degradación

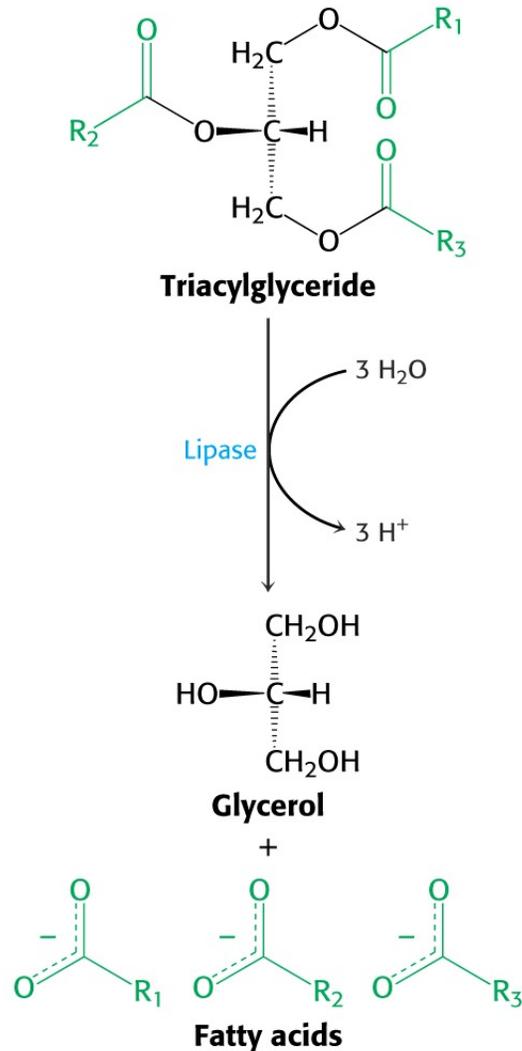


3 En su degradación, los ácidos grasos se descomponen de manera secuencial en acetil-CoA, que posteriormente se procesa en el ciclo del ácido cítrico.

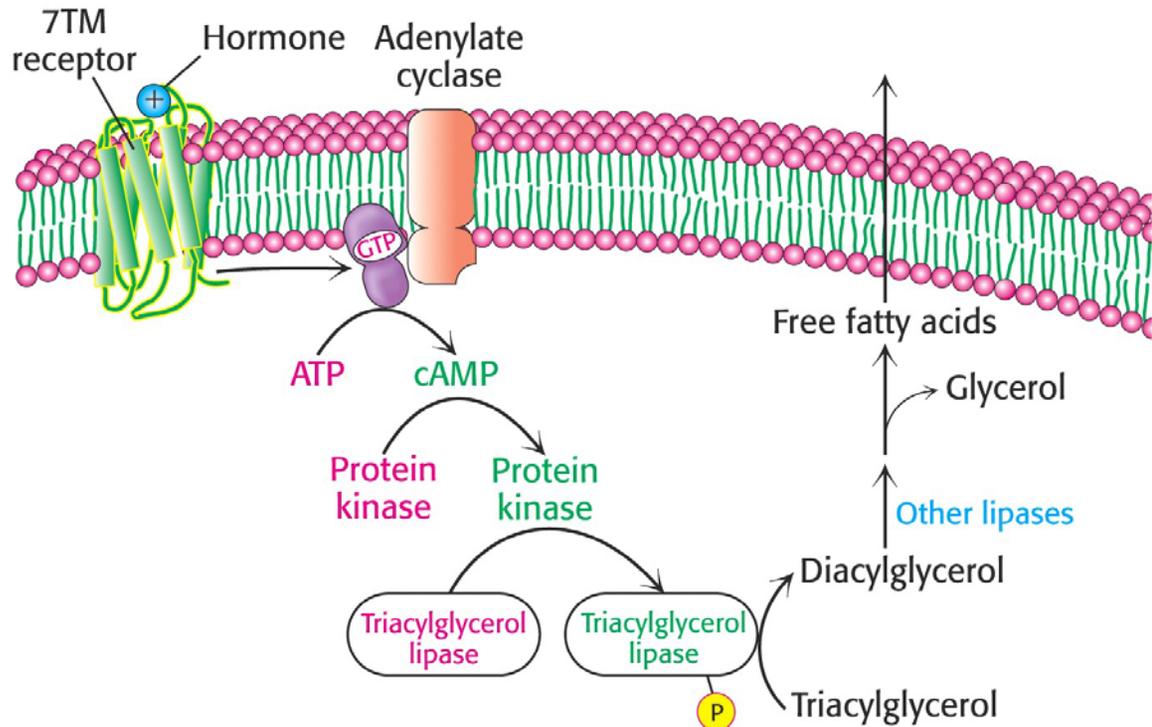


1. Hidrólisis de los triacilglicéridos

Las **LIPASAS** hidrolizan los triacilglicéridos en un proceso denominado **lipolisis**.



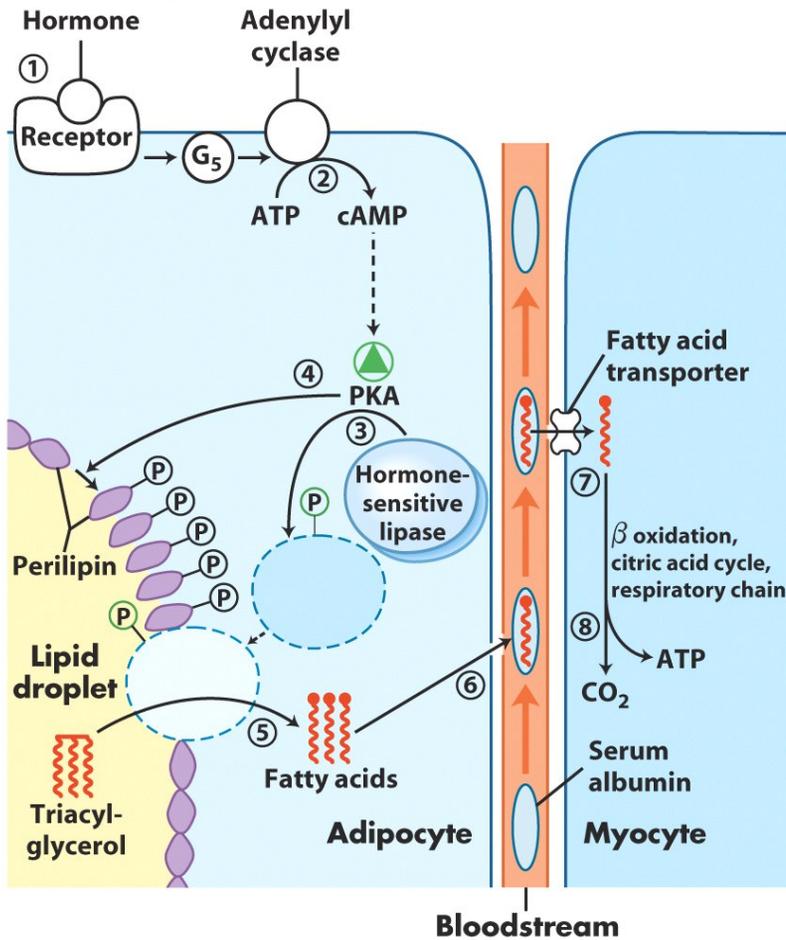
- La **lipasa del tejido adiposo** es **activada** en presencia de las hormonas **adrenalina, noradrenalina, glucagón y hormona adrenocorticotrópica**, que se unen a receptores específicos de la membrana plasmática (receptores 7TM), que a su vez activan a adenilato ciclasa. El aumento en los niveles de AMP cíclico a su vez, activa a la protein quinasa A, que a su vez activa a las lipasas por fosforilación.
- Insulina por otro lado inhibe el proceso de lipolisis.



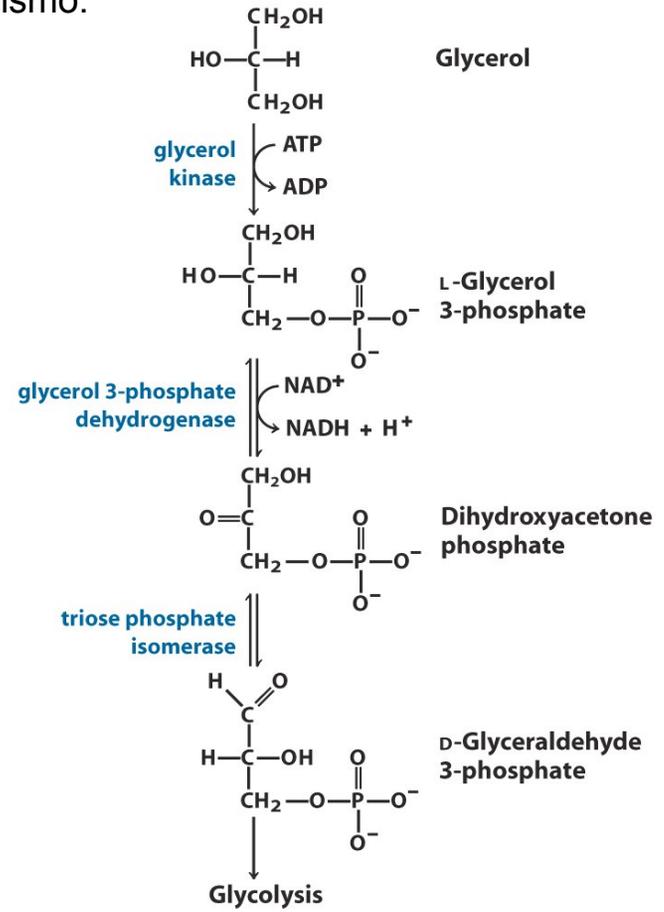
1. Hidrólisis de los triacilglicéridos

Del proceso de lipólisis se obtienen:

- Los **ácidos grasos** liberados, que no son solubles en el plasma sanguíneo. Es necesaria la intervención de **albúmina** presente en el suero, que se une a los ácidos grasos y **actúa como portador**. De esta manera los ácidos grasos libres pasan a la sangre y pueden ser accesibles a otros tejidos.



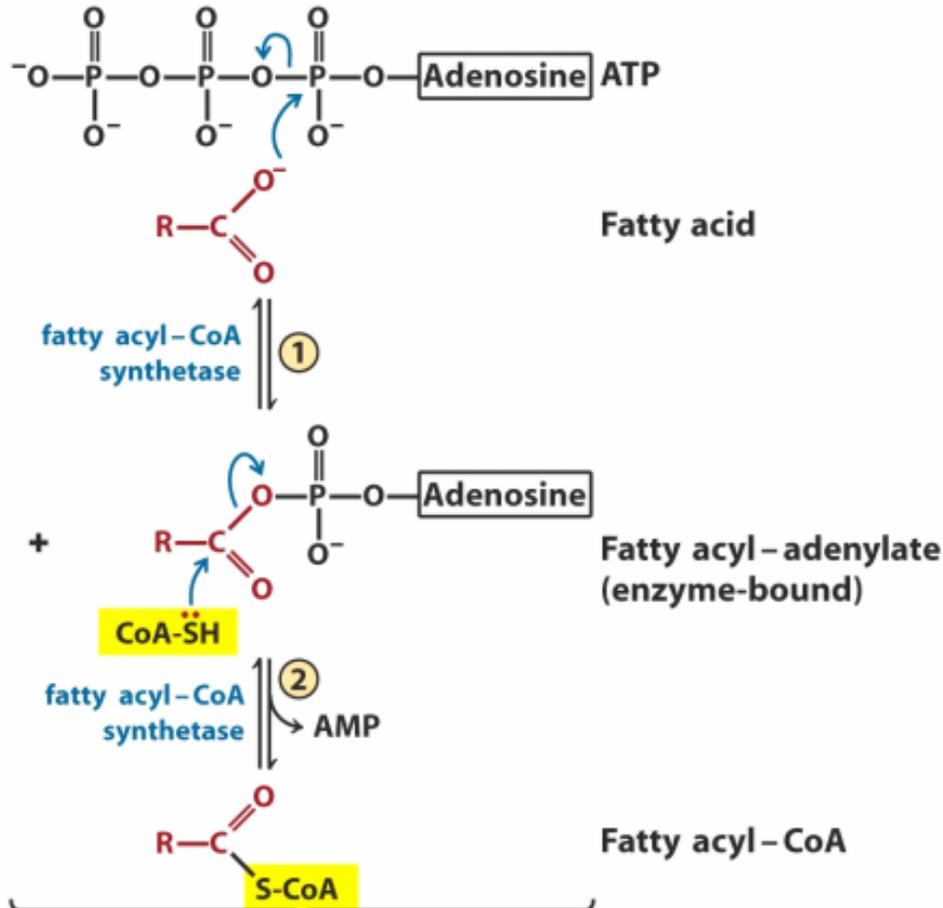
- Glicerol**, que es captado por el hígado, siendo fosforilado y oxidado a **dihidroxiacetona fosfato** e isomerizado a **gliceraldehído 3-fosfato**, intermediario tanto de las vías glucolítica como gluconeogénica. Glicerol y este tipo de intermediarios son fácilmente interconvertibles en el hígado dependiendo de las necesidades del organismo.



2. Activación y transporte de los ácidos grasos a la mitocondria

- Los ácidos grasos son activados en el citosol mediante su conversión a tioésteres de coenzima A catalizada por **acil-CoA sintetasa**, en una reacción que consume ATP. Este enzima se encuentra en la membrana externa mitocondrial

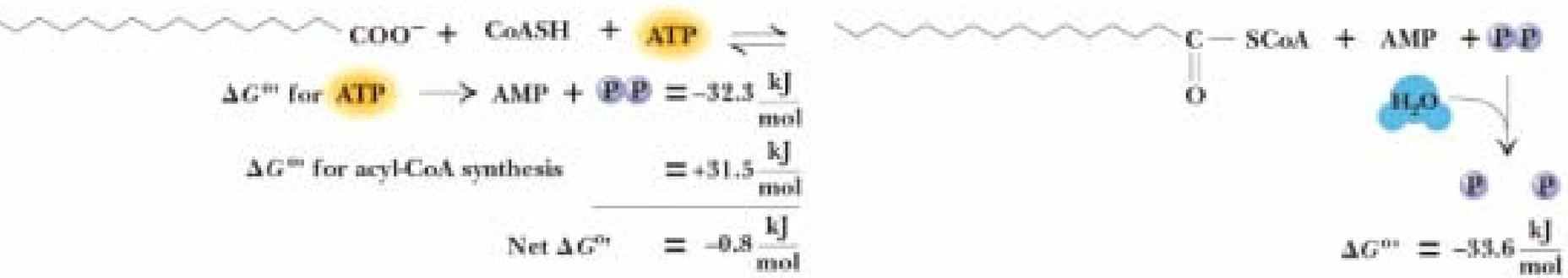
Esta activación tiene lugar en dos etapas:



- El ácido graso reacciona con ATP para formar un aciladenilato, anhídrido mixto donde el grupo carboxilo del ácido graso está enlazado al grupo fosforilo del AMP, y pirofosfato. Esta molécula permanece fuertemente unida al enzima.
- El grupo sulfhidrilo del CoA ataca entonces al aciladenilato para formar acil-CoA y AMP.

Acil-CoA sintetasa

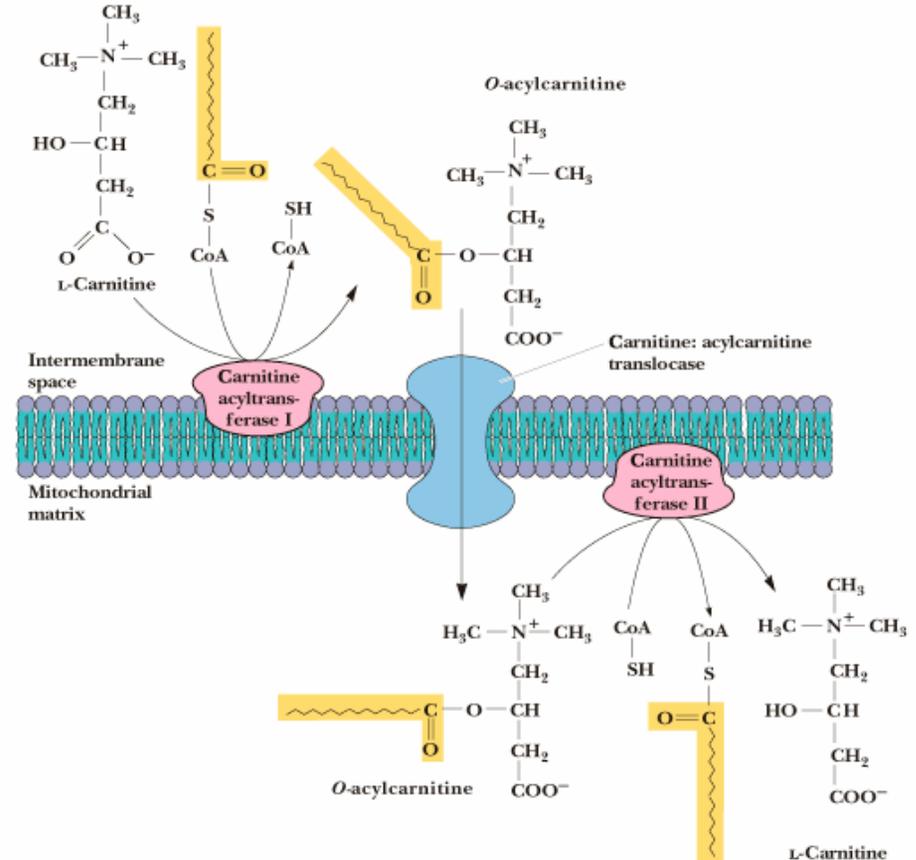
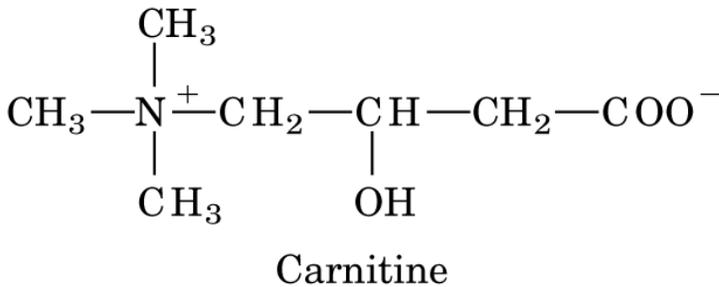
- Ambas reacciones son reversibles (se rompe un enlace de alta energía (entre P_Pi y AMP) y se forma otro enlace equivalente energéticamente (el enlace tioéster del acil-CoA), pero la reacción global es impulsada hacia la formación de acil-CoA por la hidrólisis del pirofosfato mediante una pirofosfatasa:



2. Activación y transporte de los ácidos grasos a la mitocondria

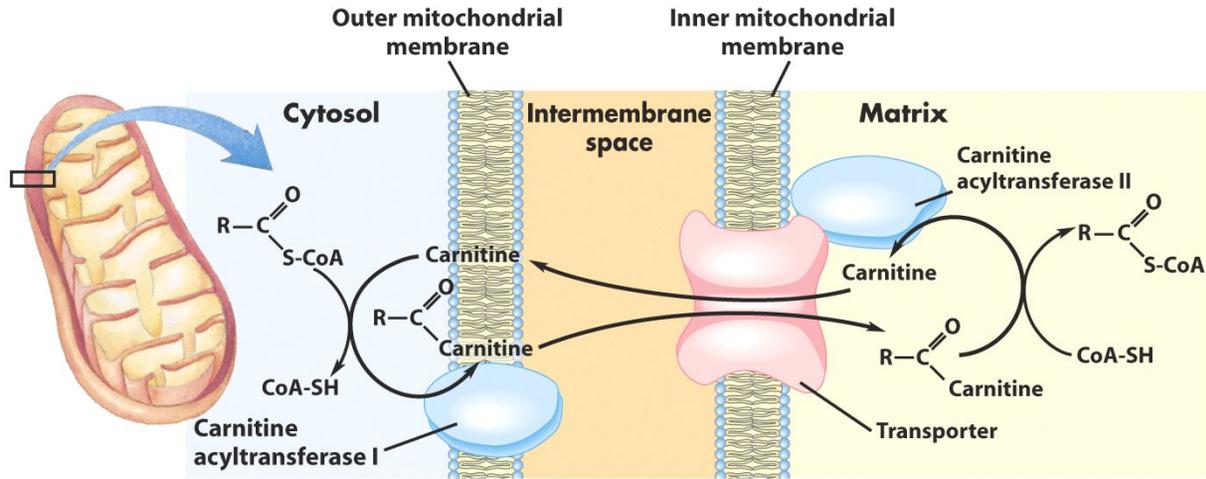
Una vez activado el ácido graso debe ser transportado al interior de la mitocondria para ser oxidado:

- Los ácidos grasos de cadena corta son transportados directamente a la matriz mitocondrial,
- Los ácidos grasos de cadena larga necesitan un mecanismo de transporte especial para pasar a través de la membrana interna mitocondrial: conjugación a **carnitina**



2. Activación y transporte de los ácidos grasos a la mitocondria

El transporte mediante carnitina consiste en:

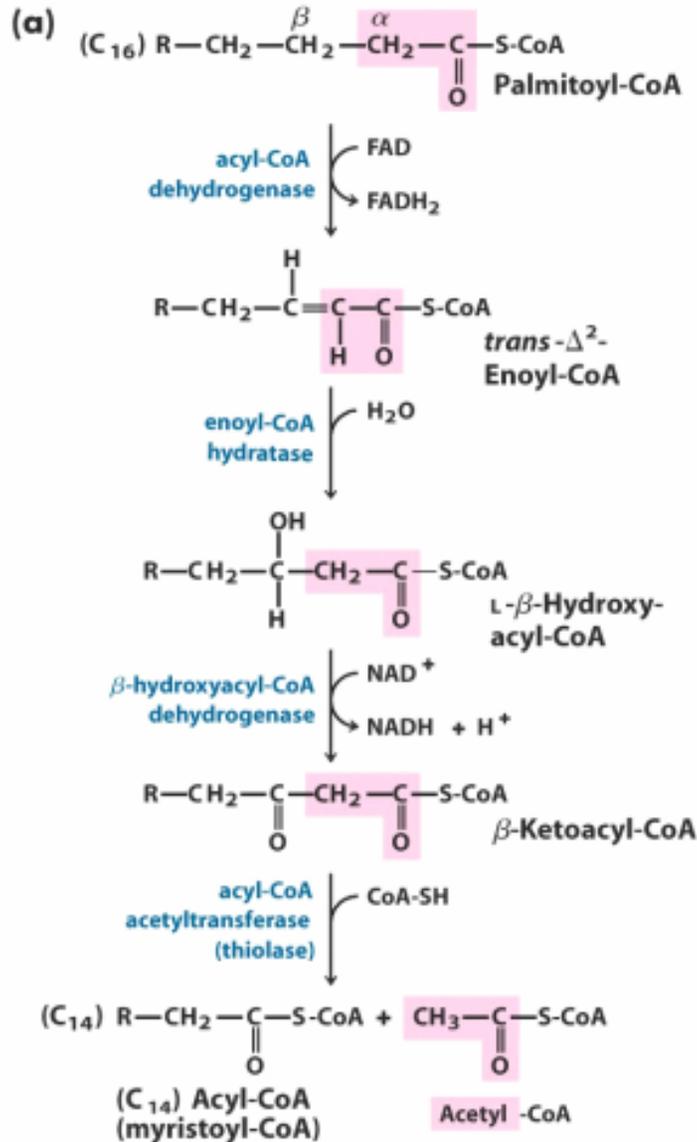


1. El grupo acilo se transfiere desde el átomo de azufre del CoA al grupo hidroxilo de la carnitina para formar acilcarnitina, en una reacción catalizada por **carnitina aciltransferasa I** (carnitina palmitiltransferasa I), enzima unida a la membrana externa mitocondrial.
2. Acilcarnitina actúa entonces como una lanzadera a través de la membrana interna mitocondrial, por acción de una **translocasa**.
3. Una vez en el lado de la matriz mitocondrial el grupo acilo es transferido de nuevo a una molécula de CoA en una reacción catalizada por la **carnitina aciltransferasa II** (carnitina palmitiltransferasa II), inversa a la que tiene lugar en el lado citosólico.
4. **Translocasa** devuelve de nuevo la carnitina a la cara citosólica intercambiándose por otra acilcarnitina que entra.

Varias enfermedades se deben a deficiencias en este sistema de transporte:

- Deficiencia en carnitina: ligeros calambres musculares hasta debilidad severa o incluso muerte.
- Deficiencia en carnitina aciltransferasa: síntomas de debilidad muscular durante el ejercicio prolongado, (el músculo depende de los ácidos grasos como fuente de energía a largo plazo).
- En estos pacientes los ácidos grasos de cadena corta y media (C_8-C_{10}), que para entrar en la mitocondria no necesitan carnitina, se oxidan con normalidad.

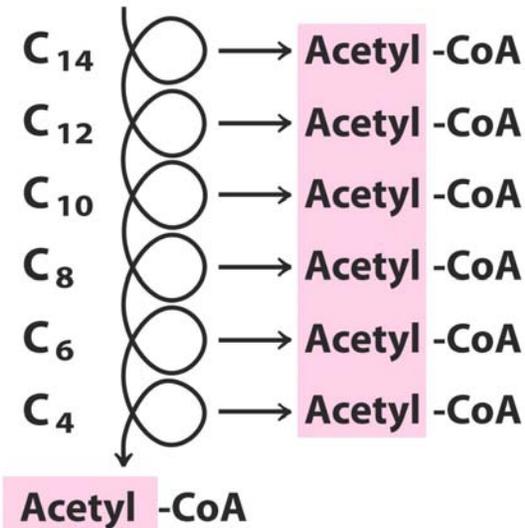
3. Degradación oxidativa de los ácidos grasos (β -oxidación)



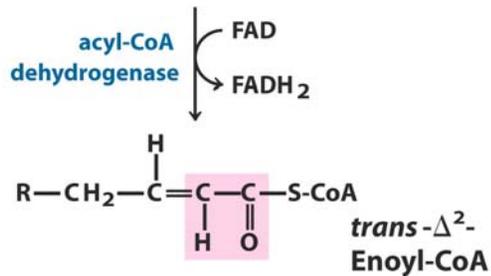
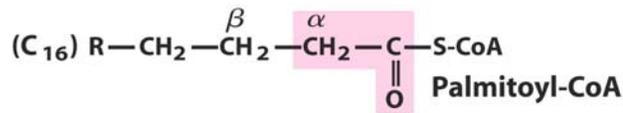
Una vez en la matriz mitocondrial, las moléculas de acil-CoA son degradadas mediante una secuencia repetitiva de cuatro reacciones :

1. Oxidación por FAD.
2. Hidratación
3. Oxidación por NAD⁺
4. Tiolisis por CoA

Como resultado de estas reacciones, la cadena del ácido graso se recorta en dos carbonos y se genera FADH₂, NADH y Acetil-CoA. Esta serie de reacciones se conoce como β -oxidación porque la oxidación tiene lugar en el carbono β .

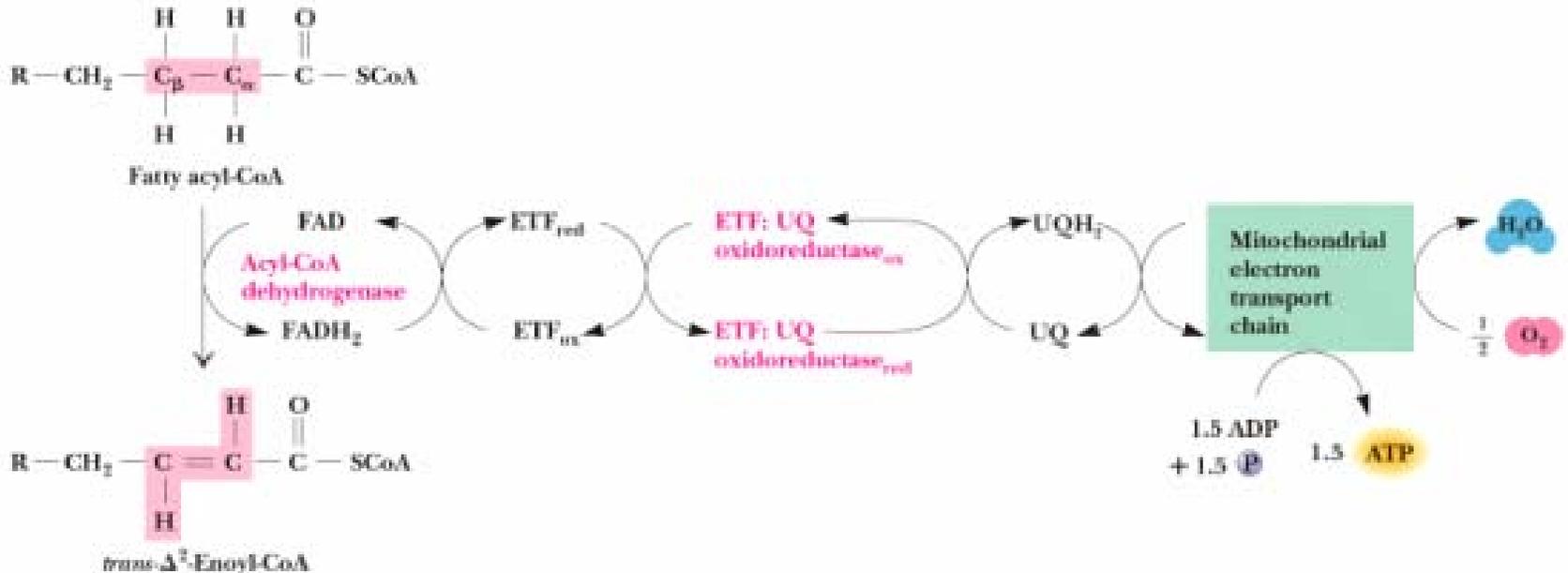


1. Oxidación del Acil-CoA

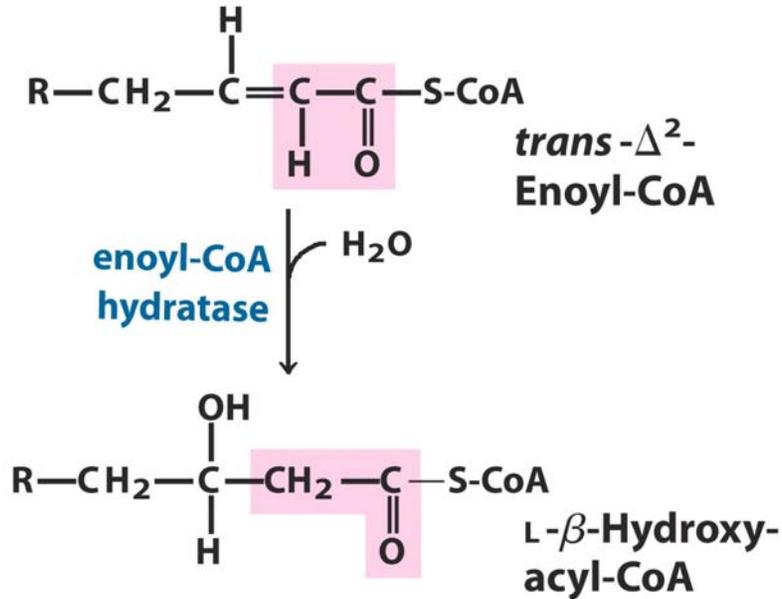


- catalizada por **acyl-CoA deshidrogenasa**, tiene como resultado la producción de un enoil-CoA con un doble enlace entre los carbonos 2 y 3.

- Al igual que la deshidrogenación del succinato en el ciclo del ácido cítrico el aceptor de electrones es el FAD, que se encuentra unido a la acil-CoA deshidrogenasa como grupo prostético. Estos electrones son posteriormente transferidos a la cadena de transporte electrónico.

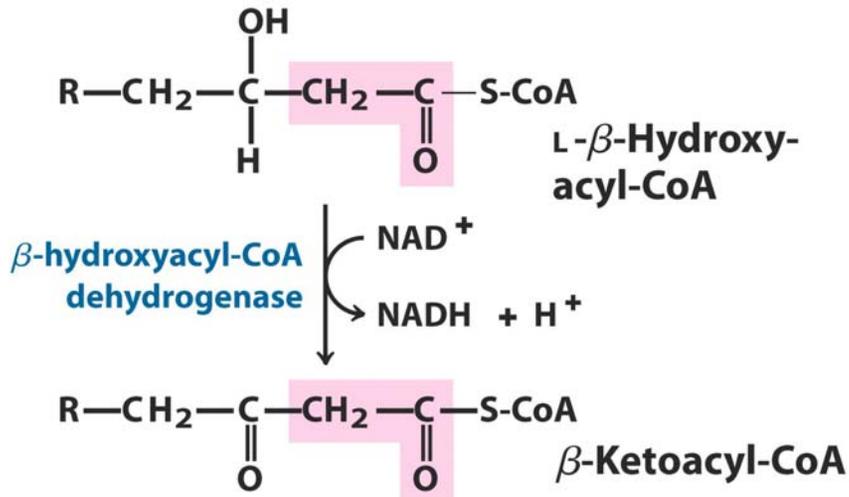


2. Hidratación del enoil-CoA



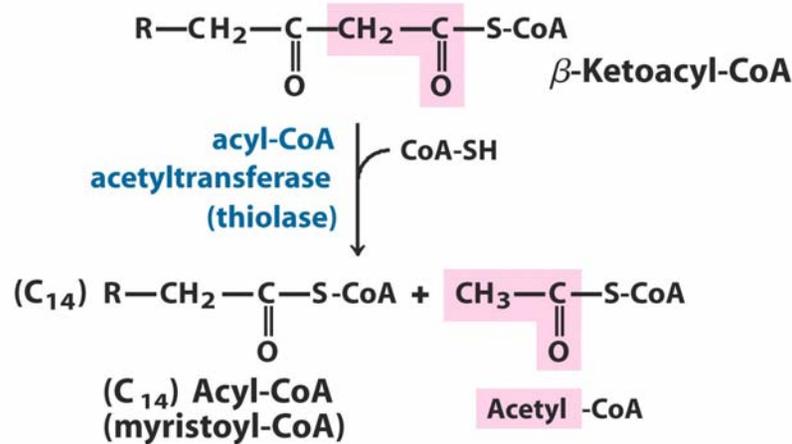
- Catalizada por **enoyl-CoA hidratasa**, que hidrata el doble enlace entre los C2 y C3 del enoil-CoA, produciendo 3-hidroxiacil-CoA
- Es una reacción **estereoespecífica**, cuando se hidrata el doble enlace Δ^2 solamente se produce el L-isómero del 3-hidroxiacil-CoA.

3. Oxidación del 3-hidroxiacil-CoA



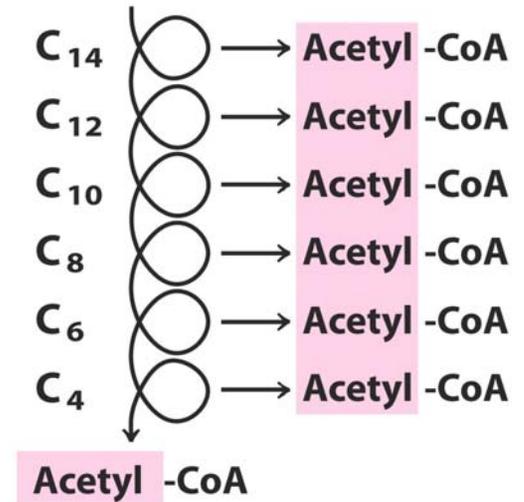
- catalizada por la **L-3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa**, convierte el grupo hidroxilo del carbono 3 en un grupo ceto, generando NADH y 3-cetoacil-CoA.
- Es también **específica para el isómero L** del sustrato hidroxiacilo.

4. Escisión tiolítica del 3-cetoacil-CoA



- catalizada por β -cetotiolasa, produce acetil-CoA y un acil-CoA acortado en dos carbonos.

- Este acil-CoA acortado puede de nuevo entrar en un ciclo de β -oxidación.



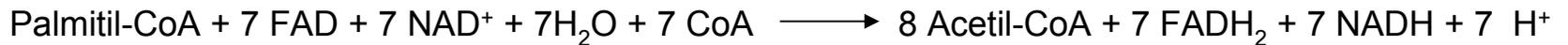
- Existen 3 acil CoA-deshidrogenasas, que actúan sobre cadenas largas (12-18 carbonos), intermedias (4-14) y cortas (4-6)
- enoil-CoA hidratasa; hidroxiacil-CoA deshidrogenasa y β -cetotiolasa tienen especificidad muy amplia con respecto a la longitud del grupo acilo.

Rendimiento energético de la β -oxidación

- La reacción de β -oxidación de una molécula de ácido graso activada podemos resumirla en:



- Si consideramos palmitil-CoA (un ácido graso de 16 carbonos), la estequiometría resultante del proceso sería:

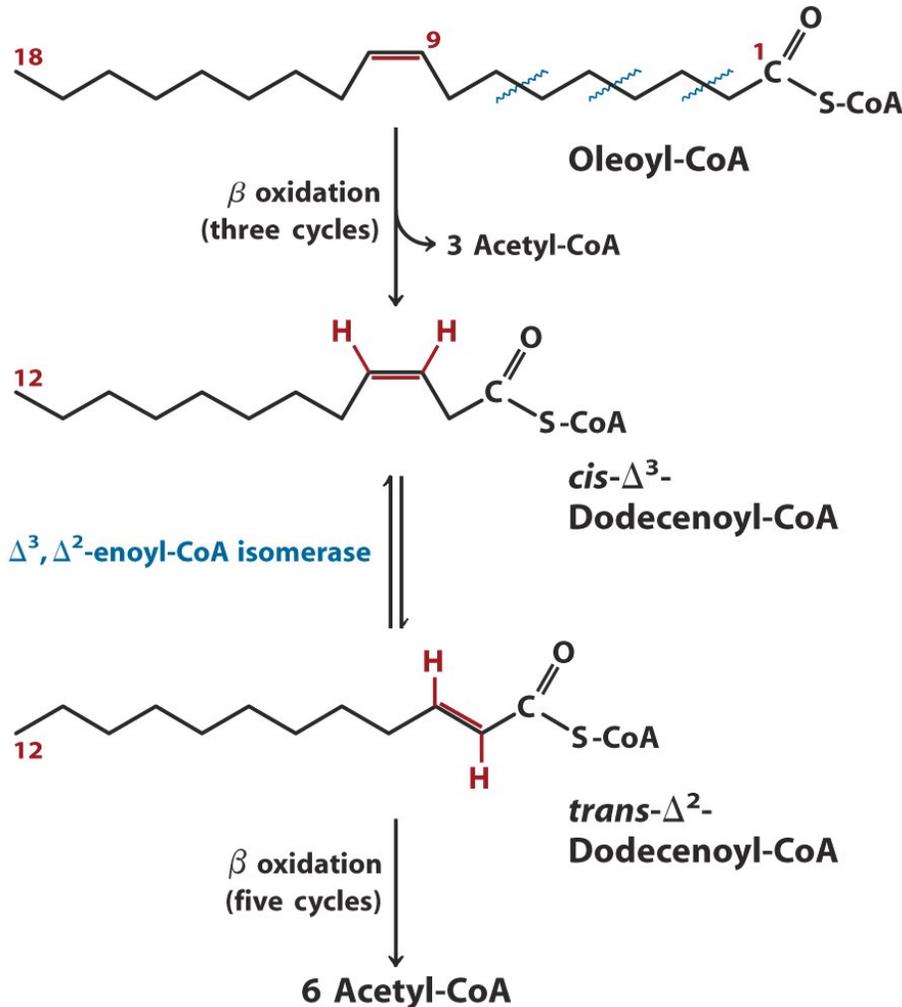


- Si calculamos, teniendo además en cuenta que en el proceso de activación se han consumido el equivalente energético de 2 ATP (hidrólisis de dos enlaces fosfato del alta energía, ATP se escinde a AMP y 2 Pi):

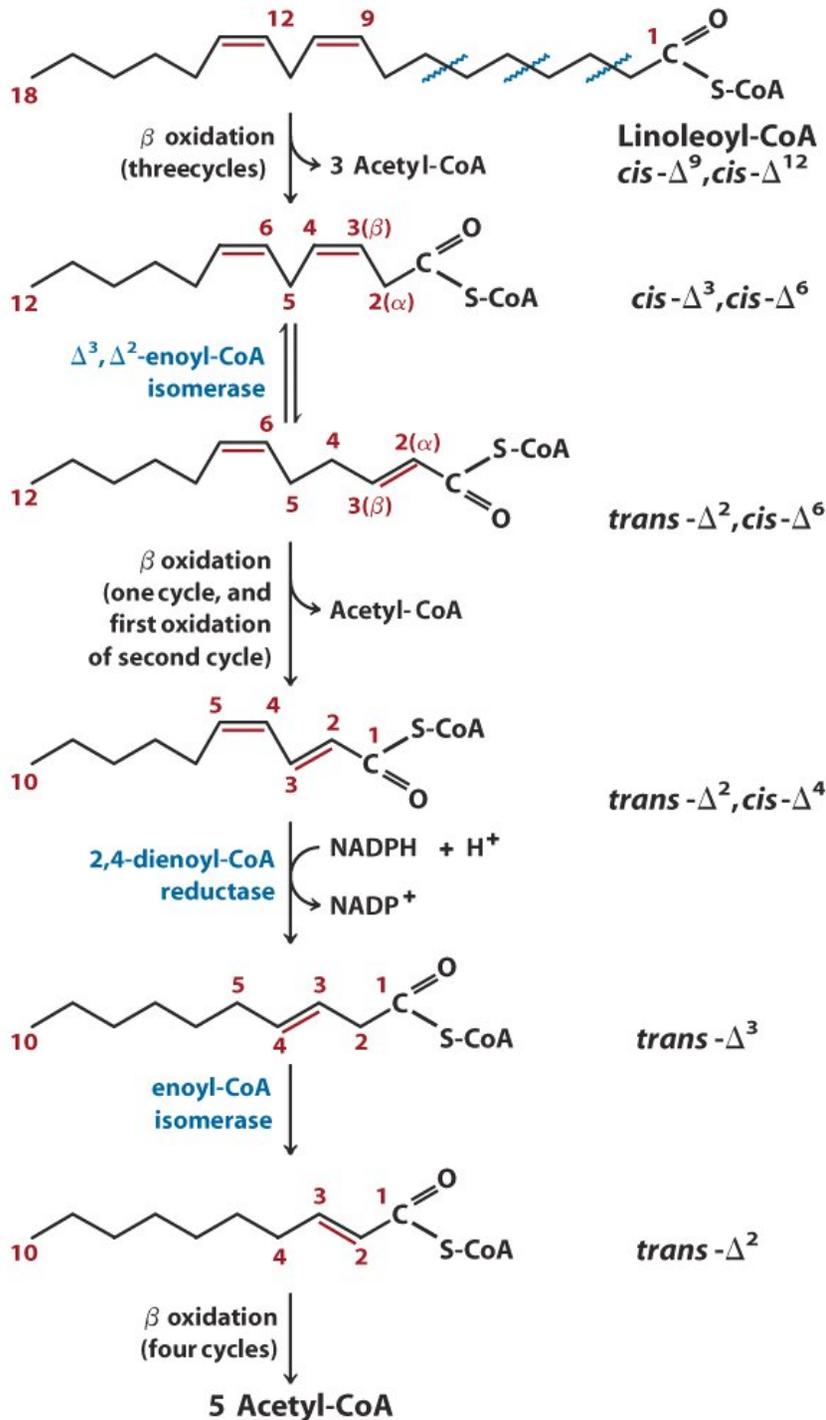
	moléculas ATP
7 FADH ₂ (x 1,5 ATP)	8.5
7 NADH (x 2,5 ATP)	9.5
8 Acetil-CoA (x 10 ATP)	80
Activación (-2 ATP)	-2
1 Palmitato	106 ATP

Oxidación de los ácidos grasos insaturados

- La oxidación de estos ácidos grasos presenta algunas dificultades, pero deben existir reacciones para su aprovechamiento dado que son ingeridos en la dieta.
- **La mayoría de las reacciones son las mismas que para los ácidos grasos saturados, son necesarios solamente un par de enzimas adicionales (una isomerasa y una reductasa) para degradar una amplia gama de ácidos grasos insaturados.**



- **la isomerasa es necesaria para manipular los dobles enlaces situados en posiciones impares**
- en el proceso de degradación de estos ácidos grasos insaturados se forma un doble enlace entre los carbonos 3 y 4 que impediría la oxidación (no puede formarse el doble enlace entre los carbonos 2 y 3) .
- **cis- Δ^3 enoil-CoA isomerasa** isomeriza este enlace doble entre los carbonos 3 y 4, a enlace entre los carbonos 2 y 3, produciendo **trans- Δ^2 enoil-CoA** que puede seguir siendo oxidado de manera normal.

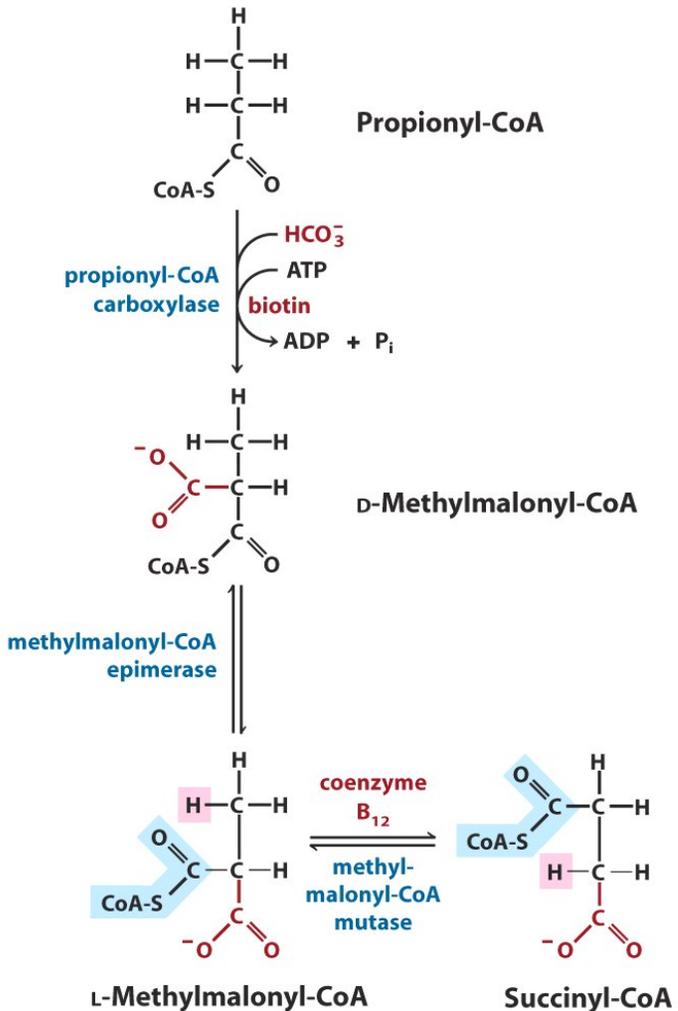


Oxidación de los ácidos grasos insaturados

- **isomerasa y reductasa son necesarias para manipular los dobles enlaces situados en posiciones pares.**
- De igual manera, para otros ácidos grasos (como linoneil-CoA,) se puede presentar un intermediario con un doble enlace entre los carbonos 4 y 5, cuya oxidación en el primer paso de la β -oxidación da lugar un intermediario 2,4-dienoil, que no es buen sustrato para la enoil-CoA hidratasa.
- El problema se soluciona mediante una 2,4-dienoil-CoA reductasa que utiliza NADPH para reducir este dienoil intermediario y formar *trans*- Δ^3 enoil-CoA (sustituye la pareja de dobles enlaces en un doble enlace entre los carbonos 3 y 4) , que puede ser isomerizado por la isomerasa anterior produciendo *trans*- Δ^2 enoil-CoA y continuar la β -oxidación..

Oxidación de los ácidos grasos de cadena impar

- Los ácidos grasos de cadena impar son especies poco abundantes. Se oxidan de la misma forma que los ácidos grasos de cadena par y solo se diferencian de éstos en que en el ciclo final de la degradación se produce propionil-CoA y acetil-CoA en lugar de dos moléculas de acetil-CoA. Esta unidad activada de tres carbonos del propionil-CoA entra en el ciclo del ácido cítrico mediante su conversión a succinil-CoA

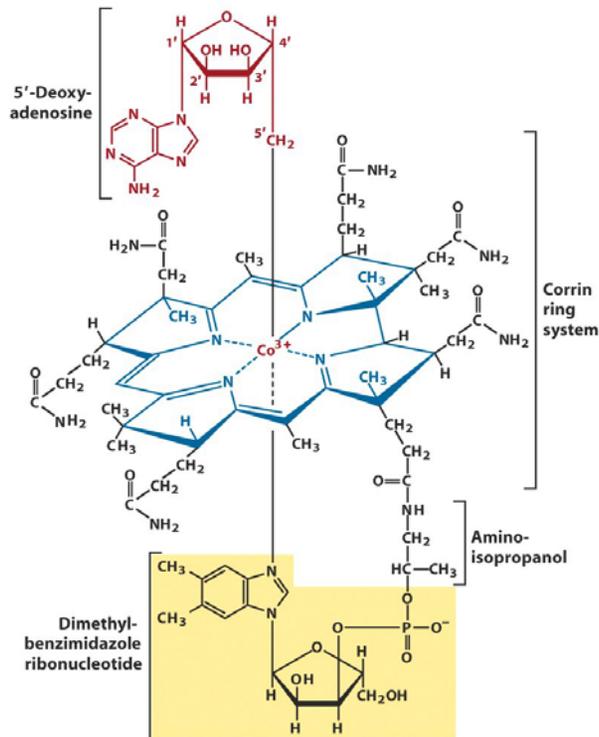


Propionil-CoA es transformado en succinil-CoA en un proceso de tres etapas:

- 1. carboxilación del propionil-CoA:** catalizado por **propionil-CoA carboxilasa**, un enzima dependiente de biotina, homólogo y con un mecanismo similar al de piruvato carboxilasa. Se realiza a expensas de la hidrólisis de un ATP. Se forma el isómero D del metilmalonyl-CoA
- 2. racemización del D-metilmalonyl-CoA:** catalizado por **metilmalonyl-CoA racemasa (epimerasa)** produciendo el isómero L
- 3. reordenamiento intramolecular del L-metilmalonyl-CoA:** catalizado por **metilmalonyl-CoA mutasa**, que contiene como coenzima un derivado de vitamina B12, la cobalamina.

COBALAMINA (VITAMINA B12)

- Los enzimas de cobalamina, que se encuentran presentes en la mayoría de los organismos, catalizan tres tipos de reacciones:
 - Reordenamientos intramoleculares
 - Metilaciones
 - Reducción de ribonucleótidos a desoxirribonucleótidos
- En los mamíferos, las únicas reacciones que se conocen que requieren coenzima B12 son:
 - la conversión de L-metilmalonil-CoA en succinil-CoA
 - formación de metionina por metilación de la homocisteína. Importante porque la metionina es necesaria en la generación de determinados coenzimas que participan en la síntesis de purinas y timina (necesarias en la síntesis de ácidos nucleicos)



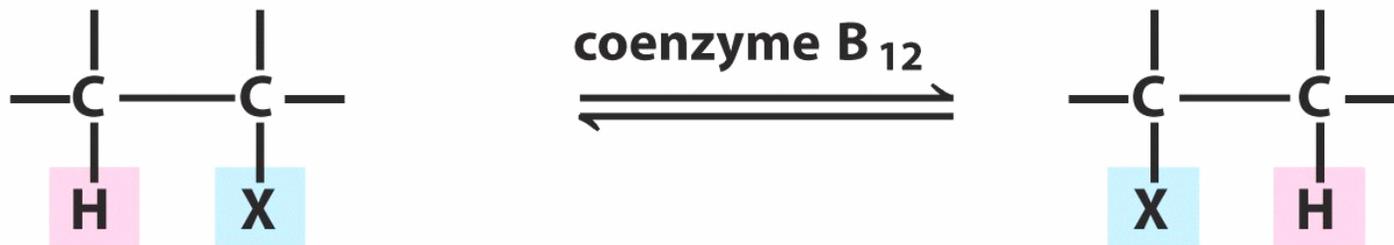
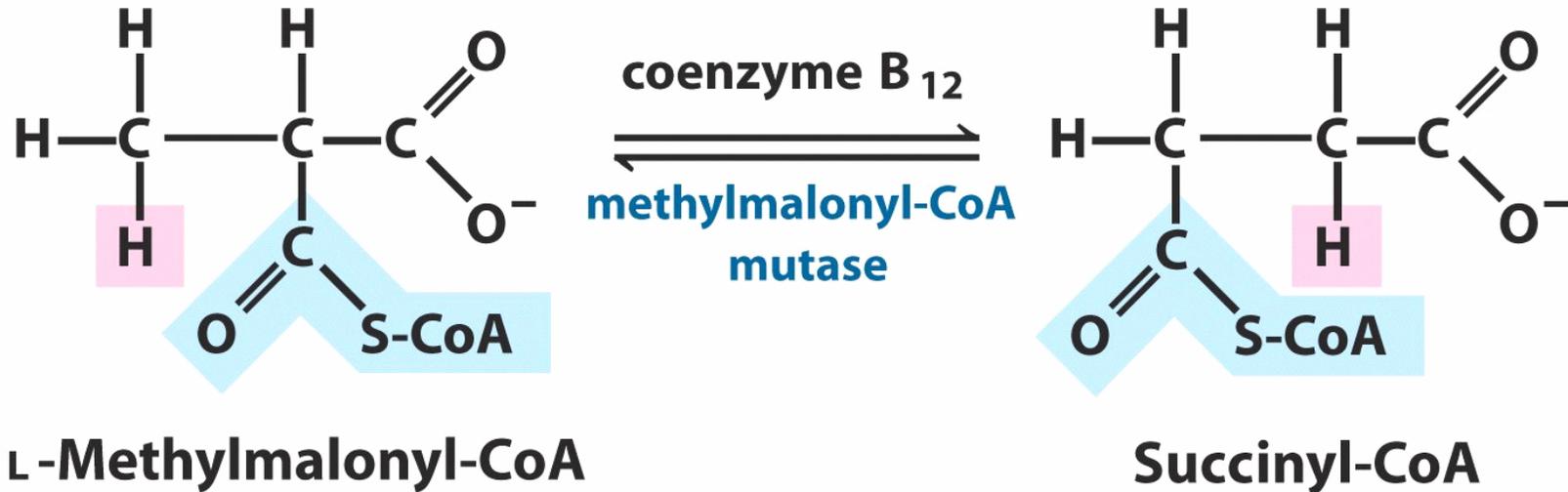
La estructura del coenzima B12 consta de:

- un anillo de corrina: cuatro unidades pirrólicas unidas dos directamente y otras dos mediante puentes metínicos (como en las porfirinas). Este anillo está mas reducido que el de las porfirinas.
- un átomo de cobalto en el centro del anillo, unido a los cuatro nitrógenos pirrólicos
- un derivado del dimetilbencimidazol, que coordina también al cobalto con uno de los átomos de nitrógeno del dimetilbencimidazol
- una unidad de 5'-desoxiadenosilo que actúa también coordinando al cobalto para el caso del coenzima B12 (pueden ser también grupos ciano (cianocobalamina) o metilo (metilcobalamina))

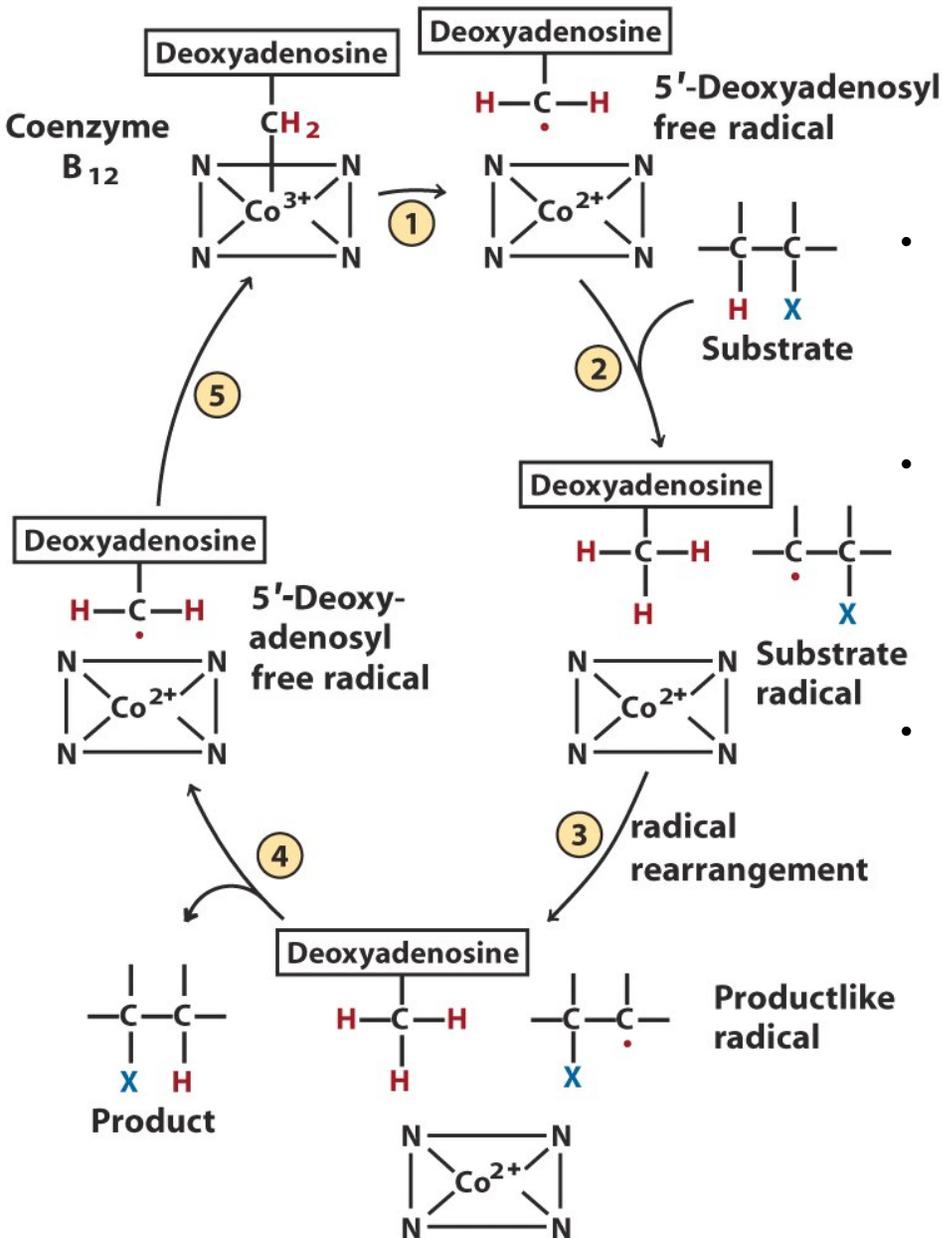
cobalto se encuentra en estado de oxidación +3 cuando se encuentra coordinado en esta estructura

COBALAMINA (VITAMINA B12)

- Las reacciones que catalizan los enzimas de cobalamina son intercambios de dos grupos unidos a átomos de carbono adyacentes: un átomo de hidrogeno migra al carbono contrario y simultáneamente un grupo R se desplaza en sentido contrario.



Mecanismo de metilmaloni-CoA mutasa

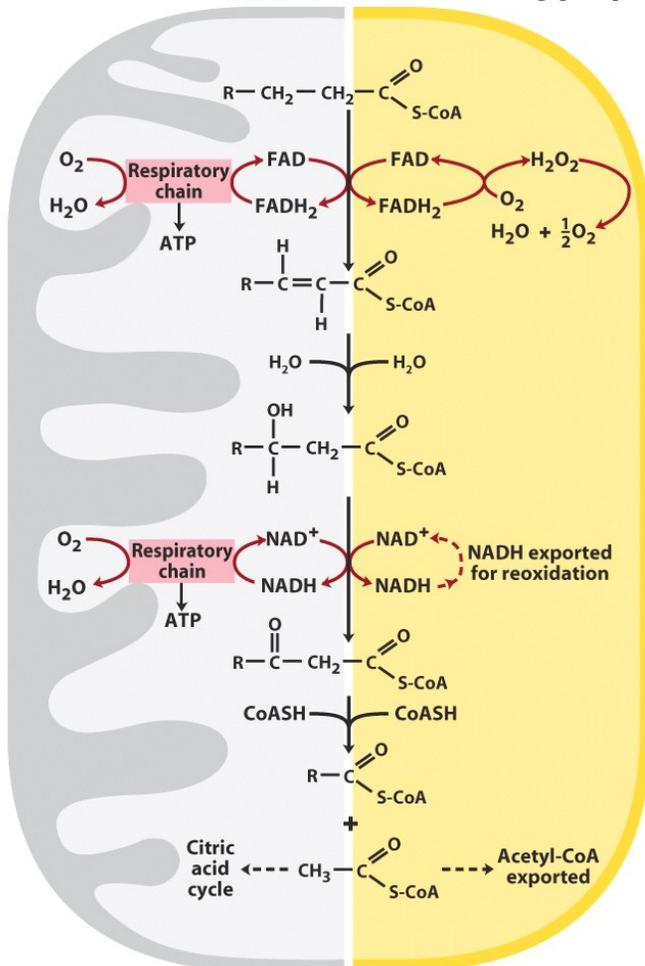


- El mecanismo de reacción implica en una primera etapa la **ruptura homolítica** del enlace carbono-cobalto de la 5'-desoxiadenosilcobalamina, dando lugar a coenzima B₁₂ con Co²⁺ y un radical 5'-desoxiadenosilo (-CH₂•).
- Este radical -CH₂• es el encargado de extraer un átomo de hidrógeno de la molécula sustrato para formar 5'-desoxiadenosina y un radical del sustrato, que se reordena espontáneamente migrando el grupo carbonil-CoA a la posición que antes ocupaba el hidrógeno.
- La función del coenzima B₁₂ en estas migraciones intramoleculares es servir de fuente de radicales libres para la extracción de átomos de hidrógeno. Esto es debido a la facilidad de ruptura del enlace cobalto-carbono, que es aumentada en el interior del centro activo del enzima.

Oxidación de los ácidos grasos en los peroxisomas

- Aunque la mayoría de las oxidaciones de los ácidos grasos tienen lugar en la mitocondria, algunas oxidaciones suceden en los orgánulos celulares denominados peroxisomas.
- Estos orgánulos se caracterizan por poseer elevadas concentraciones del enzima catalasa, que cataliza la reacción de dismutación del peróxido de hidrógeno en agua y oxígeno molecular.
- La oxidación de los ácidos grasos en estos orgánulos, que acaba en octanoil-CoA puede servir para **acortar las cadenas largas y hacerlas mejores sustratos para la β -oxidación mitocondrial.**

Mitochondrion Peroxisome/glyoxysome

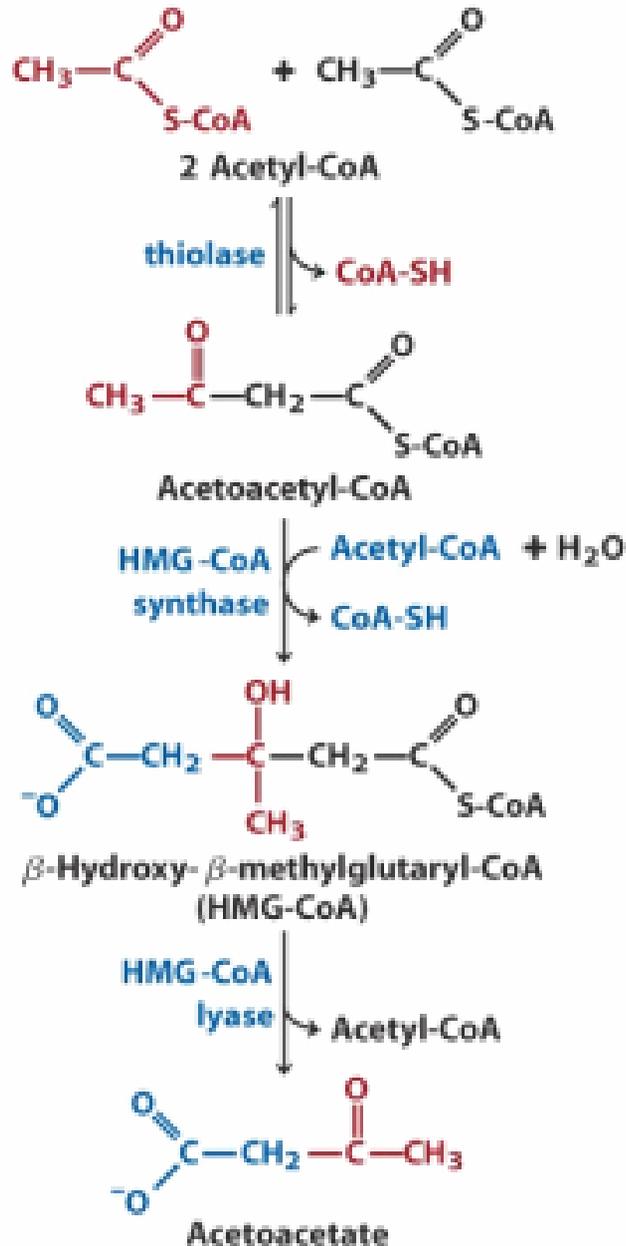


La oxidación peroxisomal difiere de la β -oxidación en la primera etapa de oxidación inicial. En los peroxisomas, una deshidrogenasa de Flavoproteína transfiere los electrones al O_2 , produciendo H_2O_2 , a diferencia de capturarlos en $FADH_2$ como ocurre en la β -oxidación mitocondrial. Este peróxido es eliminado posteriormente por la catalasa. El resto de reacciones son idénticas a las que se producen en la mitocondria aunque son llevadas a cabo por isoformas diferentes de los enzimas.

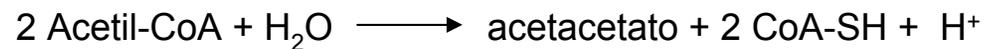
Síndrome de Zellweger:

- ausencia de peroxisomas funcionales, debido a defecto en el sistema de importación de los enzimas al interior del peroxisoma.
- anomalías en hígado, riñón y músculo, muerte alrededor de los seis años de edad

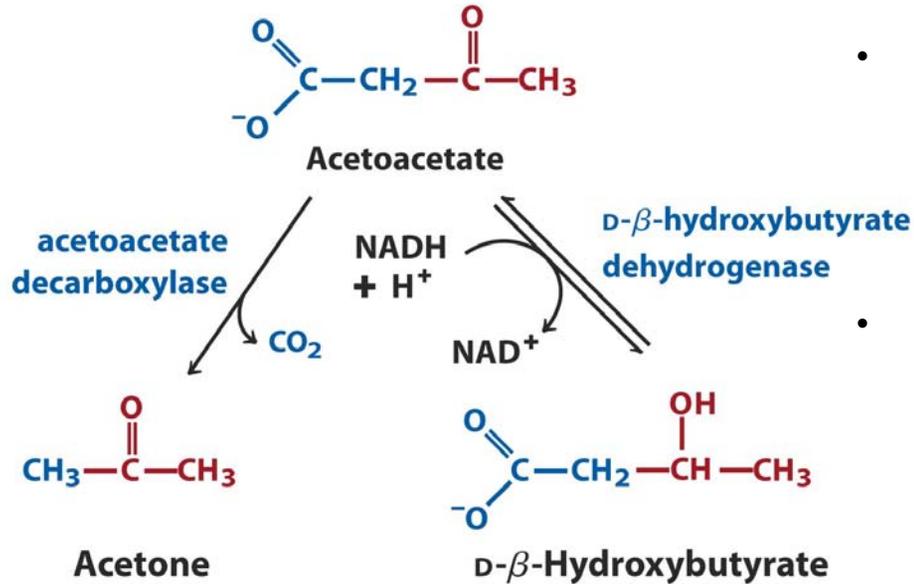
Formación de cuerpos cetónicos



- El acetacetato se forma a partir de acetil-CoA en tres etapas:
 1. **Condensación de dos moléculas de acetil-CoA para formar acetoacetil-CoA**, reacción catalizada por la **tiolasa**. Es la etapa inversa de la tiolisis en la β -oxidación de los ácidos grasos.
 2. **Formación de 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA (HMG-CoA) a partir de acetoacetil-CoA, acetil-CoA y agua**. Condensación catalizada por la **hidroximetilglutaril-CoA sintasa**, que es similar a la catalizada por el enzima citrato sintasa. Esta reacción es impulsada gracias a la ruptura del enlace tioéster del acetil-CoA
 3. **Escisión del 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA en acetacetato y acetil-CoA**, catalizada por la **hidroximetilglutaril liasa**.
- La suma de estas tres etapas sería:



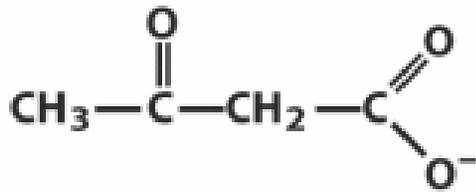
Formación de cuerpos cetónicos



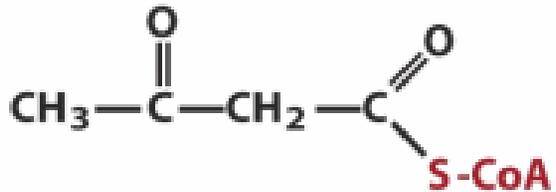
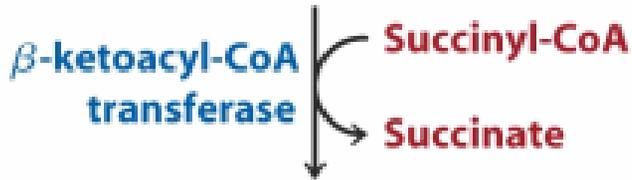
- acetacetato puede ser posteriormente reducido a 3-hidroxi butirato en la matriz mitocondrial por la [D-3-hidroxi butirato deshidrogenasa](#). La proporción de hidroxi butirato/oxalacetato depende de la proporción NADH/NAD^+ en la mitocondria.
- Al tratarse de un β -cetoácido, **acetacetato también puede descarboxilarse lenta y espontáneamente a acetona**, que puede ser detectada en el aliento de una persona que tenga una concentración alta de acetacetato en sangre.

- **Hígado es el principal tejido donde se producen acetacetato y 3-hidroxi butirato**, que difunden desde la mitocondria hepática a la sangre y son transportadas a los tejidos periféricos. Y aunque en un principio se consideraban como productos de degradación de escaso valor fisiológico, posteriores investigaciones han revelado que **estos derivados del acetyl-CoA son combustibles importantes en el metabolismo energético**.

Metabolismo de cuerpos cetónicos



Acetoacetate



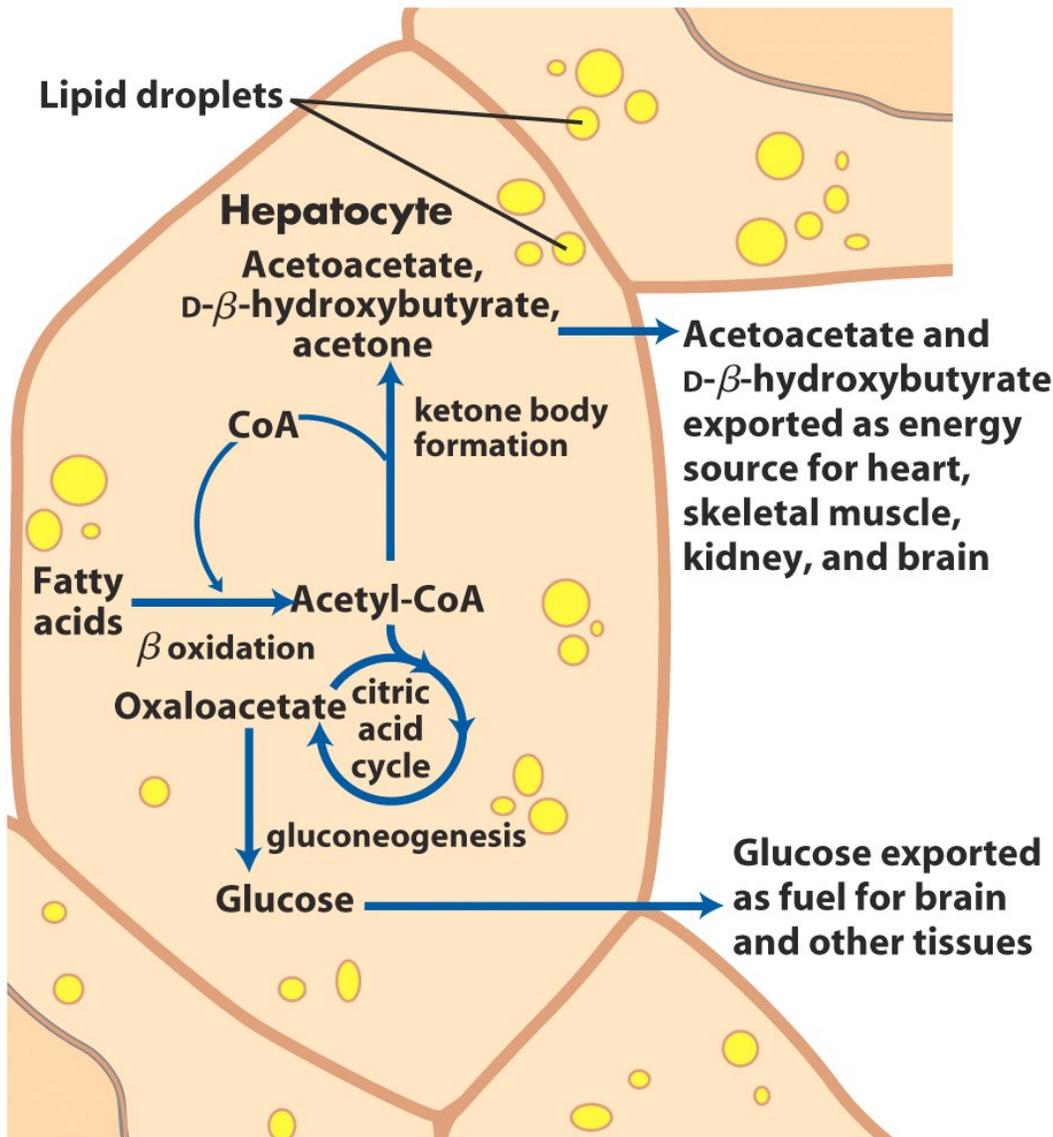
Acetoacetyl-CoA



2 Acetyl-CoA

- Acetacetato es activado por transferencia de CoA procedente del succinil-CoA mediante una CoA transferasa específica.
- El acetoacetyl-CoA se escinde entonces por medio de una tiolasa que libera dos moléculas de acetyl-CoA que pueden entrar en el ciclo del ácido cítrico.
- El hígado puede suministrar acetacetato a otros tejidos puesto que carece de esta CoA transferasa específica.

Metabolismo de cuerpos cetónicos



- Los cuerpos cetónicos pueden considerarse como una forma hidrosoluble y transportable de unidades acetilo. El tejido adiposo libera los ácidos grasos, que en hígado son transformado en unidades acetilo, que las exporta como acetacetato a otros tejidos.
- Acetacetato también posee una función reguladora: concentraciones altas de acetacetato en sangre indican abundancia de unidades acetilo y produce un decrecimiento en la velocidad de lipólisis en el tejido adiposo.

- **Diabetes mellitus insulina-dependiente:**

la ausencia de insulina tiene dos consecuencias importantes

- el hígado no puede captar glucosa y no puede proporcionar oxalacetato para procesar acetil-CoA generado en la β -oxidación.
- insulina normalmente restringe la movilización de los ácidos grasos del tejido adiposo, y en su ausencia el hígado produce una cantidad grande de cuerpos cetónicos que hace descender el pH de la sangre (acidosis), que perjudica a otros tejidos como el sistema nervioso central.

Es importante señalar que **los animales no son capaces de sintetizar glucosa a partir de los ácidos grasos.**

- **Debido a que no pueden convertir el acetil-CoA en piruvato u oxalacetato:**, este acetil-CoA entra en el ciclo del ácido cítrico pero sólo es capaz de regenerar el oxalacetato al que se condensa (dado que en el ciclo hay dos descarboxilaciones).
- Por el contrario las plantas si que poseen dos enzimas de más, que las capacitan para transformar los átomos del carbono del acetil-CoA en oxalacetato.