

---

# *LIPOGÉNESIS Y TERMOGÉNESIS: PARTICIPACIÓN DE LA MITOCONDRIA EN LA OBESIDAD*

---

*María Cascales Angosto y Antonio Luis Doadrio Villarejo*

## **Introducción**

---

La obesidad supone un riesgo de padecer enfermedades crónico-degenerativas y ocupa el quinto lugar como factor de riesgo de muerte. Aunque la obesidad como enfermedad tiene una etiología multifactorial, se asocia a elevados niveles de daño oxidativo celular, debido a alteraciones en la mitocondria

La obesidad como fenómeno metabólico se debe al elevado aporte de calorías en la dieta, al incremento en la síntesis de ácidos grasos (lipogénesis) y triacilglicéridos, a la reducción del catabolismo de triacilglicéridos por la lipoproteína lipasa y al sedentarismo.

Si la obesidad es la consecuencia de un exceso del aporte de calorías en la dieta, lo primero a considerar es de qué manera los alimentos, que integran la dieta, se convierten en energía (ATP) en el interior del organismo y el papel fundamental que juega la mitocondria en estos procesos. Es necesario considerar que el organismo actúa a modo de un laboratorio que incorpora, digiere, absorbe y transforma dichos alimentos, y el resultado final de esta transformación se encuentra en el transporte de  $e^-$  y la fosforilación oxidativa ( $\rightarrow$  ATP), eventos acoplados mediante un gradiente de  $H^+$  a través de la membrana interna de la mitocondria

El desarrollo de la obesidad no solo depende del equilibrio entre la ingesta de alimentos y su utilización calórica, sino también del equilibrio entre el tejido adiposo blanco, el primer lugar de almacenamiento de energía en forma de grasa, y el tejido adiposo marrón, tejido especializado en el consumo de energía.

La obesidad se desarrolla cuando la energía derivada del catabolismo de los nutrientes, es superior al consumo de energía necesario para el mantenimiento de las funciones vitales. El exceso de energía se acumula en el tejido adiposo. El número de células adiposas, integrantes del tejido adiposo, puede incrementar a lo largo de la vida, y los individuos cuya obesidad se ha iniciado en estado adulto exhiben, en general, un tamaño mayor de los adipocitos, mientras que individuos con aparición más temprana de la obesidad presentan tanto hipertrofia como hiperplasia de los adipocitos. La distribución de la grasa también juega un papel importante en el riesgo metabólico de la obesidad. El exceso de grasa intra abdominal/visceral promueve un elevado riesgo de enfermedad metabólica, mientras el exceso de grasa subcutánea ejerce menor o ningún riesgo.

## **Energía de los alimentos**

---

Los organismos vivos existen gracias a que mantienen una producción continua de energía que se genera a partir de los nutrientes de procedencia exógena integrados en la alimentación. Parte de esta energía se utiliza en las funciones esenciales, como el mantenimiento de las funciones vitales, el crecimiento y la reproducción, y otra parte se disipa en forma de calor. Las células necesitan un aporte constante de energía para generar y mantener el orden biológico que las mantiene vivas.

Las calorías procedentes de los alimentos son unidades de energía. Pero ¿dónde está esa energía? Toda sustancia alimenticia está compuesta por moléculas complejas, cuyos átomos se mantienen unidos y ordenados porque "comparten" electrones que establecen enlaces químicos. La formación de estos enlaces requiere energía, mientras que su rotura libera la energía que estos enlaces contenían. Por ello, para obtener energía a partir de los alimentos, éstos deben ser degradados en moléculas más pequeñas. Las macromoléculas de hidratos de carbono, grasas y proteínas, presentes en los alimentos, constituyen el "combustible" a partir del cual las células pueden obtener la energía necesaria para realizar todas sus funciones. La energía derivada de la rotura de enlaces se desprende en forma de electrones ( $e^-$ ) y protones ( $H^+$ ). Pero la energía procedente de estos electrones, no se conducirá directamente hacia el trabajo celular, sino que después de una serie de reacciones llegará a

ser retenida en una molécula con enlaces fosfato ricos en energía, la adenosina trifosfato o ATP (Figura 1).

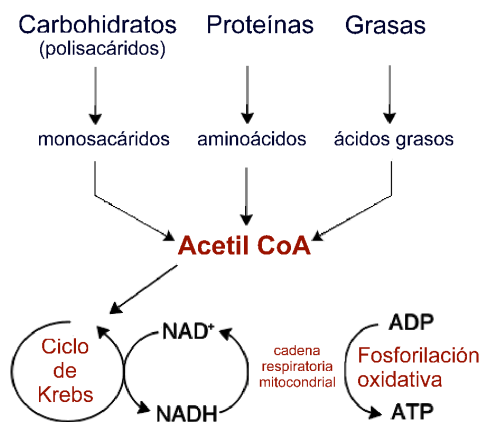


Figura 1. Esquema del catabolismo de carbohidratos, proteínas y grasas, que coincide en el acetil coenzima A, y de ahí a través del ciclo de Krebs, a los coenzimas transportadores de electrones y a la cadena respiratoria mitocondrial. La energía generada en este transporte se utiliza para la síntesis del ATP (fosforilación oxidativa)

En el interior de cada célula se desarrollan miles de reacciones químicas que pueden liberar energía (exergónicas) o consumirla (endergónicas), que en conjunto constituyen el *metabolismo celular*. El metabolismo es la suma de las reacciones químicas que ocurren en los seres vivos. Las células son el "recipiente" donde se llevan a cabo estas reacciones y las enzimas son sus piezas más importantes. El anabolismo abarca las reacciones que biosintetizan las moléculas estructurales y funcionales de las células. El catabolismo comprende las reacciones de degradación, que proporcionan la energía y los sustratos necesarios para la biosíntesis. Las vías metabólicas son las rutas ordenadas en las que se agrupan las reacciones metabólicas. Algunas vías metabólicas, como la glucólisis y la respiración, ocurren en casi todos los seres vivos.

### ¿Cómo se genera la energía metabólica?

---

La energía útil proviene de la rotura de los enlaces químicos en las moléculas derivadas del alimento, que se almacena en enlaces fosfato ricos en energía, en moléculas activas como el ATP. El ATP recibe sus enlaces energéticos a través de coenzimas de óxido-reducción, NADH (nicotinamida adenina dinucleótido) y FADH<sub>2</sub> (flavina adenina dinucleótido), que son los transportadores de los electrones ricos en energía, procedentes de

la degradación de los nutrientes. Estos electrones son transferidos a la cadena electrónica mitocondrial y de ahí al oxígeno.

Se puede considerar que el ATP funciona como una “moneda energética” y que su misión es suministrar energía para atender las demandas de la célula, y para ello tiene que hidrolizarse a ADP y  $P_i$  (fosforo inorgánico). La energía liberada en la rotura del enlace fosfato, se utiliza para funciones tales como: síntesis de macromoléculas; transporte a través de las membranas, trabajo mecánico (contracción muscular), transporte activo, amplificación de señales, movimiento de los cromosomas, etc.

Se presume que la reacción  $ATP \rightarrow ADP + P_i$ , es una de las reacciones más importantes en los organismos vivos. Se ha estimado que un ser humano utiliza 40 kg de ATP/día. Esto implica que cada molécula de ADP se fosforila a ATP y se desfosforila a ADP unas 1.000 veces por día.

Por tanto, la estrategia básica del metabolismo es formar ATP y precursores para la biosíntesis. El ATP es la unidad biológica universal de energía. El elevado potencial de esta molécula para transferir grupos fosfato capacita al ATP para ser utilizado como principal fuente de energía en la célula.

#### *Glucolisis y Ciclo tricarboxílico (ciclo de Krebs)*

El *metabolismo aeróbico* es la forma más eficiente de extraer energía de los nutrientes.

Alimentos (glucosa) + oxígeno  $\rightarrow$  ATP

Glucosa + oxígeno  $\rightarrow$   $6CO_2 + 6 H_2O + 38$  ATP

La glucolisis es una vía metabólica puntual muy apropiada para comenzar un detallado estudio del metabolismo, puesto que ha sido la primera vía estudiada con detalle, cuyo mecanismo y regulación se conoce con bastante exactitud. Es una vía casi universal en células vivas, que juega un papel central en la generación de energía e intermediarios metabólicos para ser utilizados por otras vías. Aunque las células pueden metabolizar una serie de hexosas, vía glucolisis, se puede decir que la oxidación de la glucosa es la fuente principal de energía en la mayoría de las células. La degradación de la glucosa, juega un papel central en el metabolismo energético, pero otros principios inmediatos integrantes de

la dieta, las grasas, los polisacáridos y las proteínas, pueden también ser degradados a compuestos que pueden ingresar en diferentes etapas de las vías centrales de la glucólisis y ciclo de Krebs (Figura 1).

La primera fase en la degradación de la glucosa es la glucólisis que se efectúa en el citoplasma de la célula. La segunda fase es la respiración aeróbica, que requiere oxígeno y, en las células eucarióticas, tiene lugar en las mitocondrias. La respiración celular comprende el ciclo de Krebs y el transporte de electrones. La tercera fase, también mitocondrial es la fosforilación oxidativa, o síntesis del ATP dependiente del oxígeno. Todos estos procesos están íntimamente relacionados (Figuras 2 y 3).

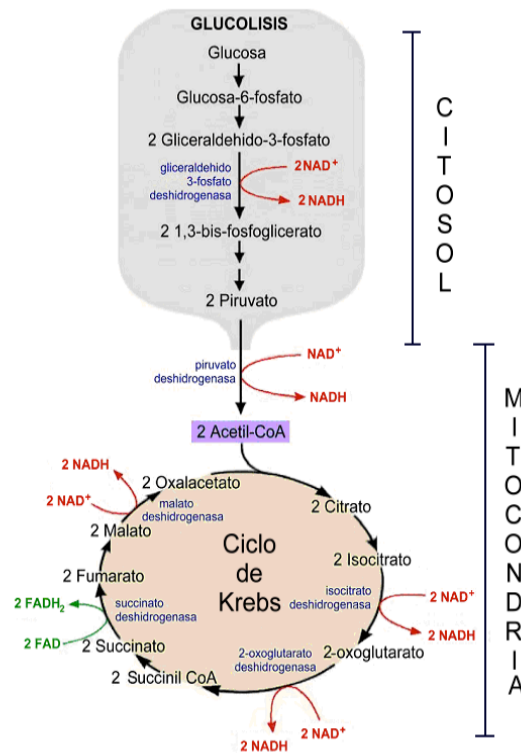


Figura 2. Esquema global de la oxidación de la glucosa. Los coenzimas reducidos NADH y FADH<sub>2</sub> formados durante la glucólisis y el ciclo de Krebs contienen electrones de alta energía (Boticario y Cascales 2012).

En el citoplasma, la glucosa se rompe en dos moléculas de ácido pirúvico, liberando energía. Luego, la degradación continúa en la matriz mitocondrial, donde el piruvato se convierte en acetil-CoA, acetato activo que ingresa en el ciclo de Krebs donde se degrada

totalmente en  $\text{CO}_2$  y  $\text{H}_2\text{O}$ . Finalmente, en las crestas mitocondriales, se encuentra la cadena de transporte electrónico, que se acopla con la síntesis de ATP con intervención del oxígeno.

La transformación de la glucosa en ácido pirúvico se denomina glucolisis y como consecuencia del mismo, se libera la energía necesaria para la producción neta de dos ATP y 2 NADH por cada glucosa:  $\text{Glucosa} + 2\text{NAD}^+ \rightarrow 2 \text{piruvato} + 2\text{ATP} + 2\text{NADH}$

Las mitocondrias son orgánulos que se encuentran en el interior de todas las células nucleadas eucariotas animales y vegetales, donde se encuentran las condiciones necesarias para la completa degradación de sustancias en presencia de oxígeno y donde se obtiene la mayor parte de la energía que necesita una célula para vivir. Su función primaria es producir ATP a partir de carbohidratos, grasas y proteínas. Sin un continuo suministro de ATP, las células son incapaces de realizar los múltiples procesos que hacen posible la vida. Las mitocondrias poseen dos mecanismos principales de producir ATP:

- la oxidación del acetil CoA, derivado de la degradación de carbohidratos, grasas y proteínas, a través del ciclo tricarboxílico y
- la  $\beta$  oxidación de los ácidos grasos.

El proceso degradativo mitocondrial procede según las etapas siguientes: conversión del ácido pirúvico en acetil coenzima A, ciclo tricarboxílico y cadena de transporte electrónico/fosforilación oxidativa. El producto de la descarboxilación oxidativa del piruvato, el acetil coenzima A, es el sustrato del ciclo de Krebs, una unidad dicarbonada activa, derivada del catabolismo de carbohidratos grasas y proteínas (Figura 2)

Las enzimas e intermediarios del ciclo de Krebs o ciclo tricarboxílico, se encuentran en el interior de la matriz mitocondrial, donde los coenzimas transportadores NADH y  $\text{FADH}_2$  pueden directamente ceder sus electrones a la cadena de transporte electrónico y donde se producirá la energía para la fosforilación oxidativa en la membrana interna de la mitocondria. El flujo electrónico se acopla a un flujo de protones ( $\text{H}^+$ ) hacia el espacio intermembrana donde se forma un gradiente electroquímico que es aprovechado para la síntesis del ATP

La etapa final de la respiración es el transporte de electrones, que involucra a la cadena electrónica mitocondrial y a las enzimas incluidas en la membrana interna de la mitocondria. A lo largo de esta cadena, los electrones de alta energía procedentes del NADH de la glucólisis y del NADH y el FADH<sub>2</sub> del ciclo tricarboxílico van "cuesta abajo" hasta el oxígeno. En tres puntos de su paso a lo largo de toda la cadena, se desprenden grandes cantidades de energía libre, que impulsan el bombeo de protones (H<sup>+</sup>) hacia el espacio intermembrana. Esto crea un gradiente electroquímico a través de la membrana interna de la mitocondria. Cuando los protones pasan a través del complejo ATP sintasa, a medida que vuelven a fluir a favor del gradiente electroquímico al interior de la matriz, la energía liberada se utiliza para sintetizar ATP a partir de ADP y fosfato inorgánico (Figura 3). El transporte de e<sup>-</sup> y la fosforilación oxidativa (→ ATP), son eventos acoplados mediante un gradiente de H<sup>+</sup> a través de la membrana interna de la mitocondria.

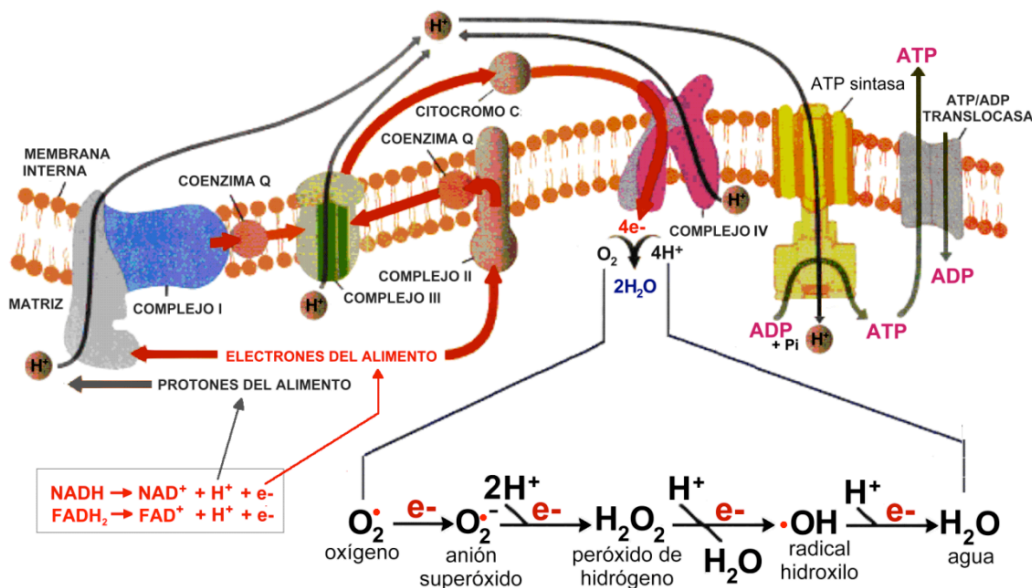


Figura 3. Cadena de transporte electrónico mitocondrial. Respiración/fosforilación oxidativa: proceso generador de ATP en el cual el O<sub>2</sub> actúa como el aceptor último de electrones. La degradación del alimento (glucosa) en la glucólisis y en el ciclo de Krebs, genera electrones y protones que son transportados en forma de NADH y FADH<sub>2</sub> a la cadena de transporte electrónico mitocondrial, y de ahí al oxígeno. El transporte de electrones va unido al bombeo de H<sup>+</sup> hacia el espacio intermembrana y su posterior flujo al interior de la matriz a través del complejo ATP sintasa que sintetiza ATP (Boticario y Cascales 2012).

## Intervención del oxígeno.

---

Es un hecho indiscutible que el  $O_2$  tiene un papel vital en la respiración mitocondrial como receptor terminal de electrones y protones que lo convierten en agua. En la secuencia de aceptación de electrones, sucesivamente de uno en uno, una pequeña proporción se desvía formando subproductos de la reducción monovalente. Así, el oxígeno se convierte en radical superóxido ( $O_2^-$ ) al incorporar un electrón, a peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) al aceptar el segundo, a radical hidroxilo ( $\cdot OH$ ) al aceptar el tercero y por último a agua al aceptar el cuarto (Figura 3). Los tres subproductos intermediarios de la reducción tetravalente del oxígeno,  $O_2^-$ ,  $H_2O_2$  y  $\cdot OH$  se denominan *especies reactivas de oxígeno* (ROS). Las ROS son muy agresivas y pueden producir la oxidación de las macromoléculas vitales. En caso de producirse en exceso llegan a ocasionar un estado de “estrés oxidativo”. Las ROS reaccionan con proteínas, lípidos de membrana, carbohidratos y ácidos nucleicos, lo que conduce a la lesión de órganos y tejidos. Estas lesiones contribuyen a muchas enfermedades crónicas, tales como artritis reumatoide, achaques del envejecimiento, etc.

## LIPOGÉNESIS

---

Ante un exceso energía procedente de la dieta, el organismo genera una cantidad de ATP superior a la demanda del organismo, es decir, no existe equilibrio entre generación y consumo de energía y el organismo se encuentra con un exceso de ATP que necesita utilizar, y lo aprovecha para sintetizar ácidos grasos, mediante un proceso complejo, que recibe el nombre de lipogénesis. Los ácidos grasos se esterifican con el glicerol, compuesto derivado del metabolismo de la glucosa, para formar los triacilglicéridos (TAG) que se acumulan en el tejido adiposo

La lipogénesis es la serie de reacciones bioquímicas mediante las cuales el acetyl CoA, producto intermediario del metabolismo de la glucosa, se convierte en ácidos grasos. Como la lipogénesis se verifica fuera de la mitocondria, y el acetyl CoA, sintetizado en la mitocondria por descarboxilación oxidativa del piruvato, no puede atravesar la membrana mitocondrial, es el citrato el que atraviesa la membrana y ya fuera, por acción de la ATP citrato liasa se desdobra en malato y acetyl CoA. Mediante la lipogénesis *de novo* la energía procedente del ATP en exceso se utiliza para sintetizar los ácidos grasos que



posteriormente se esterifican con glicerol para dar triacilglicéridos. En forma de triacilglicéridos la energía puede ser eficientemente acumulada en el tejido adiposo en forma de grasa neutra o de reserva. Los productos de estas reacciones son secretados por el hígado en forma de partículas de VLDL (*very low density lipoproteins*), directamente a la sangre desde donde funcionan a modo de transportadores para enviar estos lípidos endógenos a los tejidos periféricos.

Una vez el acetyl CoA en el citoplasma obtenido por el desdoblamiento del citrato por acción de la ATP citrato liasa, la síntesis de ácidos grasos de cadena larga o lipogénesis *de novo*, se realiza por medio de dos sistemas enzimáticos ubicados en el citoplasma celular (Figura 4):

- La acetilCoA carboxilasa: vía que convierte el acetyl CoA en malonil CoA, requiriendo para ello NADPH, ATP, ion manganeso, biotina, ácido pantoténico y  $\text{HCO}_3^-$ , como cofactores.
- La ácido graso sintetasa, un complejo multienzimático de una sola cadena polipeptídica con siete actividades enzimáticas separadas, que cataliza la síntesis de palmitato a partir de una molécula de acetyl-CoA y siete de malonil-CoA.

La lipogénesis se regula en el paso de acetyl-CoA carboxilasa por mecanismos alostéricos, modificación covalente e inducción y represión de la síntesis enzimática. El citrato activa la enzima, y el acil-CoA de cadena larga inhibe su actividad. A corto plazo, la insulina activa la acetyl-CoA carboxilasa por fosforilación de un residuo de histidina en el extremo N terminal de la cadena. El glucagón y la adrenalina tienen acciones opuestas a la insulina.

El sistema enzimático para la biosíntesis de ácidos grasos se encuentra en el citoplasma y, aunque presente en muchos tejidos, se encuentra principalmente operativo en hígado, y en menor grado en tejido adiposo y glándula mamaria lactante. El sistema necesita un aporte de acetyl CoA, coenzimas reductores (NADPH) y energía en forma de ATP.

El acetil CoA, el sustrato inmediato, es suministrado principalmente por la degradación de la glucosa procedente de la dieta, el NADPH por el ciclo de los pentosa fosfatos (vía alternativa de la oxidación de la glucosa) y el ATP se genera en su mayor parte en la cadena respiratoria acoplada a la fosforilación oxidativa mitocondrial. La lipogénesis es un proceso endergónico (consume energía). El alargamiento de la cadena de los ácidos grasos tiene lugar en el retículo endoplásmico, catalizada por el sistema enzimático de la elongasa microsómica. Los ácidos grasos, obtenidos en la lipogénesis, son macromoléculas celulares esenciales que ejercen funciones estructurales y energéticas.

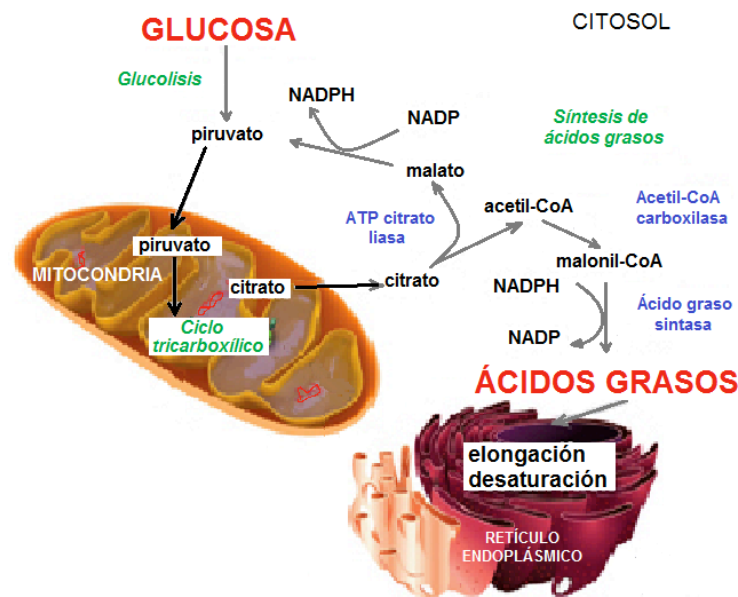


Figura4. Lipogénesis *de novo* a partir de la glucosa (Herman y Kahn 2012 modificado)

La síntesis endógena de los ácidos grasos o lipogénesis *de novo* (Figura 4), tiene como misión convertir los carbohidratos en lípidos para su almacenamiento, porque los lípidos son mucho más densos en energía que los carbohidratos y se considera que son una forma más eficiente de reserva. Los ácidos grasos y sus derivados son también moléculas señalizadoras que afectan muchos procesos fisiológicos fundamentales

La lipogénesis *de novo* puede generar especies lipídicas con bioactividades diferentes de los lípidos procedentes de la dieta. Por tanto, existe un creciente interés por estudiar el papel fisiológico de la lipogénesis *de novo* en la biología normal y en estados de patológicos asociados a la obesidad tales como la diabetes tipo 2 y la enfermedad cardiovascular.

Los dos sistemas enzimáticos implicados en la lipogénesis *de novo*, la acetil-CoA carboxilasa y la ácido graso sintetasa, antes citadas, utilizan el acetil CoA y el malonil CoA, derivados de la glucosa u otro carbohidrato precursor, para generar palmitato. El palmitato sintetizado *de novo*, como también los lípidos de la dieta, pueden ser modificados por la elongasa y desaturasa, ubicadas en el retículo endoplásmico, para producir otras especies lipídicas (Figura 4). Los enzimas elongasa y desaturasa están regulados de manera coordinada con los enzimas de la lipogénesis, de manera que, dependiendo de la batería de enzimas en un tejido específico, el perfil de ácidos grasos sintetizados *de novo* puede variar y producirse diferentes ácidos grasos con propiedades biológicas diferentes.

Desde el punto de vista evolutivo, la capacidad de almacenar lípidos confiere una gran ventaja, porque aquellos organismos que tienen la capacidad de almacenar energía de esta manera, pueden sobrevivir cuando el alimento escasea. Aunque esta propensión para el almacenamiento de lípidos, pueda considerarse beneficiosa, esta misma propensión es la que contribuye a la creciente epidemia de obesidad y de todas las enfermedades asociadas. Cuando un superávit de alimentos está disponible de manera crónica, el exceso de carbohidratos se oxida y se convierte en ácidos grasos por lipogénesis *de novo*. La oxidación del exceso de carbohidratos de la dieta en preferencia a la oxidación de la grasa de la dieta, es eficiente desde el punto de vista energético (consume menos ATP/g de lípido almacenado), pero puede exacerbar el desarrollo de la obesidad cuando el alimento ingerido es excesivo.

La mayor oxidación de los carbohidratos y la lipogénesis *de novo*, son, por tanto, una consecuencia de la alimentación rica en carbohidratos. Sin embargo, en caso de alimentación rica en grasas, la conversión de carbohidratos en ácidos grasos disminuye por inhibición de la lipogénesis *de novo* en tejido adiposo. El estudio de los mecanismos

celulares por los cuales la dieta rica en grasa inhibe la lipogénesis *de novo* en tejido adiposo, puede proporcionar nuevas pistas de la patogénesis de la obesidad.

Por otro lado, la ausencia de correlación entre la ingestión de carbohidratos y el ritmo de lipogénesis *de novo* en humanos, refuerza el concepto de que este tipo de lipogénesis puede estar implicado en otras funciones fisiológicas independientes de su papel en la economía energética de los macronutrientes. Aunque la mayor parte de las células tienen capacidad de realizar la lipogénesis *de novo*, las células hepáticas y los adipocitos son las mejor adaptadas. Un exceso de lipogénesis *de novo* en hígado ejerce efectos perjudiciales, eleva los TAG séricos e incrementa los lípidos intrahepáticos (esteatosis), lo que conduce al hígado graso y a las esteatohepatitis no alcohólicas (Figura 5). Además, la elevada lipogénesis *de novo* hepática, se relaciona íntimamente con la resistencia a la insulina, mientras que la expresión incrementada de los enzimas lipogénicos en tejido adiposo, se asocia con mayor sensibilidad a la insulina y con la longevidad.

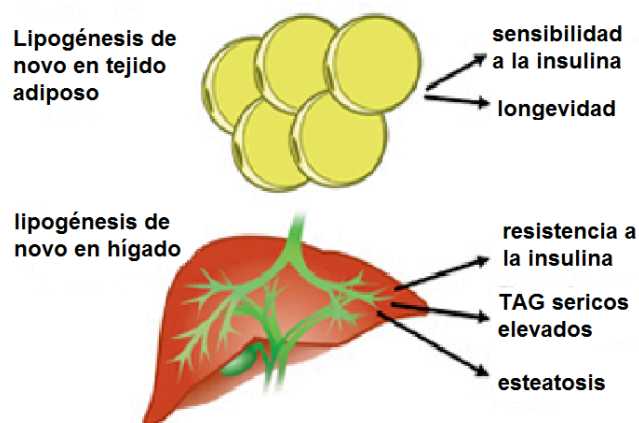


Figura 5. Consecuencias divergentes de la lipogénesis *de novo* en tejido adiposo comparado con la lipogénesis *de novo* en hígado. La esteatosis se puede manifestar como hígado graso no alcohólico, o como esteatohepatitis no alcohólica (Herman y Khan 2012, modificado)

Por tanto, los carbohidratos consumidos en cantidades superiores a los requerimientos energéticos del organismo y por encima de la capacidad que tiene el hígado de almacenarlos en forma de glucógeno, han de ser convertidos en ácidos grasos para su almacenaje en forma de triacilglicéridos. El tejido adiposo blanco es el tejido primario que se encarga de almacenar la grasa. Es importante destacar, que en hígado, la lipogénesis *de novo* y la posterior síntesis de triacilglicéridos, debida a un elevado consumo de

carbohidratos, conduce a un incremento en la síntesis y secreción de partículas de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) (Figura 6). Las partículas VLDL entran en la circulación y los triacilglicéridos que acarrean, pueden ser hidrolizados a ácidos grasos en el interior de los capilares de los tejidos extrahepáticos, principalmente en tejido adiposo y músculo. Estos ácidos grasos pueden ser reesterificados y almacenados como triacilglicéridos o pueden ser oxidados en la mitocondria para generar energía. Durante el ayuno, tiene lugar la hidrólisis de los triacilglicéridos del tejido adiposo, que libera ácidos grasos que pueden ser incorporados por el hígado. Tales ácidos grasos derivados del tejido adiposo pueden ser reincorporados como triacilglicéridos y secretados en partículas VLDL, demostrando con ello, que los ácidos grasos de reserva del tejido adiposo contribuyen significativamente a la formación de triacilglicéridos y VLDL en estado de alimentación o en estado de ayuno.

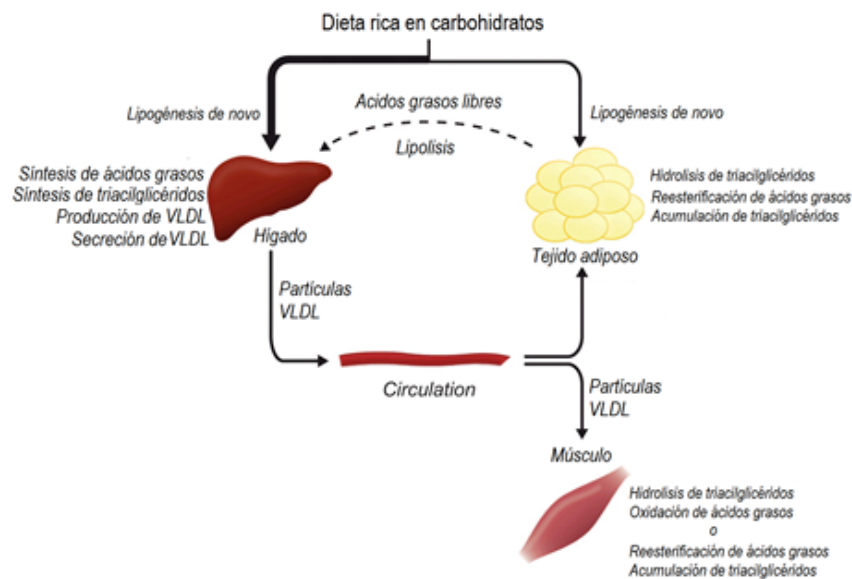


Figura 6. La lipogénesis de novo ocurre en hígado y en tejido adiposo y se estimula por dietas ricas en carbohidratos. Los ácidos grasos sintetizados de novo a partir de la dieta y los derivados del tejido adiposo se incorporan en triacilglicéridos, se empaquetan en partículas de VLDL y se secretan por el hígado. Los ácidos grasos se hidrolizan a partir de los triacilglicéridos en los tejidos periféricos (músculo)

Un incremento en la lipogénesis *de novo* contribuye al incremento de la masa grasa, mientras que una reducción de la lipogénesis puede ser protectora frente al desarrollo de la obesidad. Nuevos conocimientos recogidos de modelos de ratones *knockout* sobre los enzimas implicados en la síntesis de ácidos grasos, la acetil CoA carboxilasa (ACC), la ácido graso sintetasa (FAS), la ácido graso elongasa 6 y la stearyl-CoA desaturasa (SCD1), muestran que una alteración en la síntesis de los ácidos grasos inducida por deficiencia de cualquiera de estos enzimas, afecta el metabolismo lipídico y en algún caso puede proteger de la obesidad.

La lipogénesis *de novo* es una vía metabólica compleja y muy regulada. Una serie de factores de transcripción tales como el receptor X hepático (LXR), la proteína 1c de unión al elemento regulador de esteroides (SREBP-1c), y la proteína de unión al elemento de respuesta a carbohidratos (ChREBP), ejercen un control significativo sobre la síntesis *de novo* de los ácidos grasos. Los LXR son miembros de la superfamilia de receptores nucleares que heterodimerizan con el receptor X del retinoide (RXR). Los oxisteroides son los ligandos endógenos para la activación de los LXR. Los LXR responden al tratamiento con ácidos grasos, y en su forma activa regulan la expresión de genes importantes implicados en el metabolismo del colesterol y en la síntesis de ácidos grasos. La insulina aumenta la actividad transcripcional del PPAR $\gamma$ , un receptor nuclear que contribuye a la lipogénesis induciendo la expresión de genes específicos de adipocitos, adiposina y adiponectina. PPAR- $\gamma$  interviene también en la diferenciación de los adipocitos.

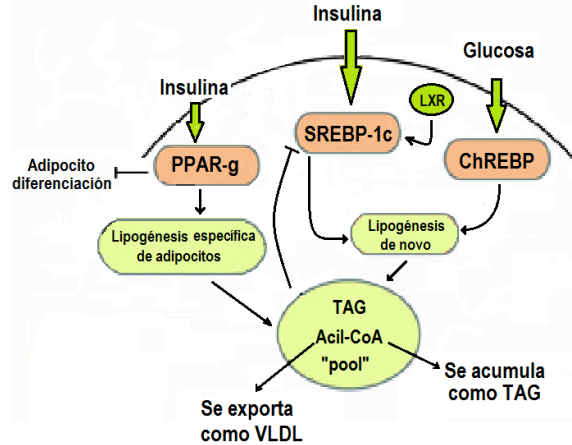


Figura 7. Lipogénesis de novo en hígado. La síntesis de ácidos grasos se induce por insulina y glucosa vía los factores de transcripción SREBP-1C y ChREBP, respectivamente. LXR promueve la síntesis de ácidos grasos induciendo SREBP-1C. Los genes lipogénicos ACC, FAS, y SCD-1 se activan por vía transcripcional (SREBP-1C y ChREBP). La insulina aumenta la actividad de PPAR $\gamma$ , que contribuye a la lipogénesis mediante la mayor expresión de genes específicos de adipocitos, adiposina y adiponectina. PPAR- $\gamma$  juega también un papel en la diferenciación de los adipocitos (Springerimages.com)

La regulación del equilibrio de nutrientes por el hígado es importante para asegurar el control metabólico total del organismo. La expresión hepática de genes implicados en el metabolismo de los lípidos está estrechamente regulada por la glucosa y la insulina. En respuesta a los carbohidratos de la dieta el hígado convierte el exceso de glucosa en grasa para su almacenamiento mediante la lipogénesis *de novo*. Los LXR, anteriormente citados, inducen la transcripción de enzimas lipogénicas tales como: FAS, SCD1 y ACC, por ellos mismos o en concierto con SREBP1c y/o ChREBP. Los LXR activan la transcripción de los enzimas lipogénicos hepáticos en respuesta al alimento, lo cual está mediado por la insulina. Tanto la glucosa como la insulina regulan la lipogénesis *de novo*, sin embargo, algunos genes lipogénicos pueden ser regulados por la glucosa sin necesidad de insulina, lo cual ha sido demostrado para SREBP1c. Un mediador de la glucosa bien conocido es ChREBP, importante regulador de la lipogénesis *de novo* en respuesta a la glucosa. ChREBP se activa por la glucosa vía mecanismos dependientes de pentosa-fosfatos que implican la desfosforilación de ChREBP y su traslocación al núcleo.

Las dietas ricas en grasa también activan una respuesta lipogénica en tejido hepático. Se ha demostrado que PGC-1 $\beta$ , un miembro de la familia de coactivadores transcriptionales, juega un importante papel como mediador de los efectos metabólicos, tanto de la dieta rica en grasa, como de la dieta con alto contenido de fructosa. La sobreexpresión de PGC-1 $\beta$  induce la expresión hepática de varios enzimas lipogénicos implicados en la síntesis *de novo* de ácidos grasos y otros lípidos. Las dietas ricas en grasa contribuyen a la obesidad, y como el exceso calórico ha de ser almacenado, el tejido adiposo se expande para acomodar tanto el incremento de los lípidos exógenos procedentes de la dieta, como los lípidos endógenos que se producen por un mayor ritmo en la lipogénesis *de novo*.

## TERMOGÉNESIS

---

Uno de los mecanismos para aumentar la temperatura corporal reside en las propias mitocondrias. Estos orgánulos como centrales energéticas de las células son los encargados de proporcionar calor cuando es necesario. El tejido adiposo marrón o pardo, que se localiza en el cuello y en la espalda, es el encargado de la termogénesis sin temblor de los recién nacidos y de los animales hibernantes. El agente encargado en la termogénesis inducida por el frío en la grasa marrón es la proteína desacopladora UCP-1 o termogenina, localizada exclusivamente en la membrana interna de las mitocondrias del tejido adiposo marrón. La UCP-1 transporta protones hacia el interior mitocondrial a través de la membrana mitocondrial interna y de este modo actúa desacoplando la síntesis de ATP del transporte electrónico.

La eutermia, o capacidad de mantener y regular la temperatura corporal, es una función fisiológica básica de los animales superiores. Son dos los principales mecanismos de generación de calor: la *termogénesis asociada a temblor*, consistente en la contracción muscular involuntaria y la *termogénesis no asociada a temblor*. Este último mecanismo está ligado a la actividad del tejido adiposo marrón. Este tejido juega un papel crítico en el balance energético, aunque su importancia depende de la especie, la edad y el tamaño del organismo. La función termogénica del tejido adiposo marrón es fundamental para el mantenimiento de la temperatura en mamíferos. Durante el período neonatal y la infancia, este tejido es muy abundante y presenta una gran actividad, pero su importancia va



disminuyendo progresivamente con la edad. En animales adultos la producción de calor por este tejido tiene una función muy importante en la adaptación a ambientes fríos, además de participar en el despertar de los animales en hibernación.

El tejido adiposo marrón se localiza en zonas muy específicas: en la región interescapular, cervical, axilar, alrededor del timo y asociado a las costillas alrededor del corazón y los riñones. Esta distribución dispersa responde a la necesidad de transferencia de calor desde el tejido adiposo marrón a los tejidos a los vasos sanguíneos principales por contacto o convección.

Este tejido debe su color al gran número de mitocondrias y a su elevada vascularización. La tasa de respiración de las mitocondrias es muy elevada y requiere un buen suministro de oxígeno, garantizado por la elevada tasa de perfusión del sistema vascular. El tejido adiposo marrón también presenta una gran inervación simpática, así como una alta densidad de receptores  $\alpha$  y  $\beta$ -adrenérgicos situados cerca de las terminaciones simpáticas.

La capacidad del tejido adiposo marrón para producir calor se debe a un desacoplamiento regulado entre la cadena respiratoria mitocondrial y la fosforilación oxidativa. Se ha demostrado que este desacoplamiento se caracteriza por una vía de transporte de protones presente en la membrana mitocondrial interna de las células de este tejido. La activación de esta vía disipa el gradiente electroquímico de protones generado durante la respiración mitocondrial y la energía generada se transforma en calor (Figura 8).

El sistema de transporte de protones se identificó como una proteína de 32kDa presente exclusivamente en el tejido adiposo marrón. Se demostró que la presencia de esta proteína en la membrana mitocondrial se elevaba en casos de exposición al frío y que su actividad se inhibía por nucleótidos de purina. Esta proteína recibió el nombre de UCP (*uncoupling protein*) o termogenina, y es el marcador bioquímico y molecular del tejido adiposo marrón. Actualmente, dado que se han identificado nuevas proteínas con una gran similitud con UCP se la denomina UCP-1. Tanto el adipocito marrón como el adipocito blanco derivan del mesodermo y los dos tipos celulares son fundamentales para la homeostasis energética y tienen un metabolismo lipídico común, pero su funcionalidad es muy diferente. Mientras que el adipocito blanco tiene una función principalmente de reserva, el adipocito marrón participa en la termogénesis adaptativa. Un adipocito marrón diferenciado expresa

UCP-1 en su membrana mitocondrial interna y se caracteriza por la presencia de gran cantidad de vacuolas lipídicas que garantizan el aporte de sustratos durante la estimulación termogénica. Cuando el tejido se activa, se incrementa la lipólisis (triacilglicéridos → ácidos grasos) asociada a la  $\beta$ -oxidación mitocondrial. La rápida movilización de los triacilglicéridos almacenados en las vacuolas y la oxidación de los ácidos grasos, es posible gracias al elevado número de mitocondrias presentes en la célula. Aunque aún no se ha descrito ningún factor de transcripción específico de la célula adiposa marrón, los factores de transcripción PPAR $\gamma$  y C/EBP $\alpha$  se inducen durante la diferenciación del adipocito marrón, de manera similar a como ocurre en el adipocito blanco. En ratones *knockout* para PPAR $\gamma$ , el desarrollo del tejido adiposo marrón se encuentra retardado. Adicionalmente, la activación de PPAR $\gamma$  con tiazolidinediona (TZD) en líneas celulares de adipocitos marrones, da origen a una importante diferenciación de estas células y la administración de TZD a roedores induce la acumulación de tejido adiposo marrón interescapular. El papel de las proteínas C/EBP en la adipogénesis del tejido adiposo marrón parece también evidente ya que ratones que carecen de C/EBP $\alpha$  o de C/EBP $\beta$  y C/EBP $\delta$ , presentan una acumulación de lípidos reducida en estas células y una expresión disminuida de UCP-1. El receptor PPAR $\alpha$  también está altamente expresado en el tejido adiposo marrón y dado que PPAR $\alpha$  juega un papel muy relevante en la  $\beta$ -oxidación mitocondrial de los ácidos grasos y que este proceso es muy importante en el tejido adiposo marrón, es bastante probable que PPAR $\alpha$  esté también jugando algún papel en este proceso. El 70% del volumen del adipocito marrón está ocupado por depósitos lipídicos. Además de adipocitos, el tejido adiposo marrón incluye células endoteliales, fibroblastos, células perivasculares, mesenquimáticas, preadipocitos, mastocitos y células de Schwan. Se cree que las células mesenquimáticas podrían dar lugar a las células precursoras de los adipocitos.

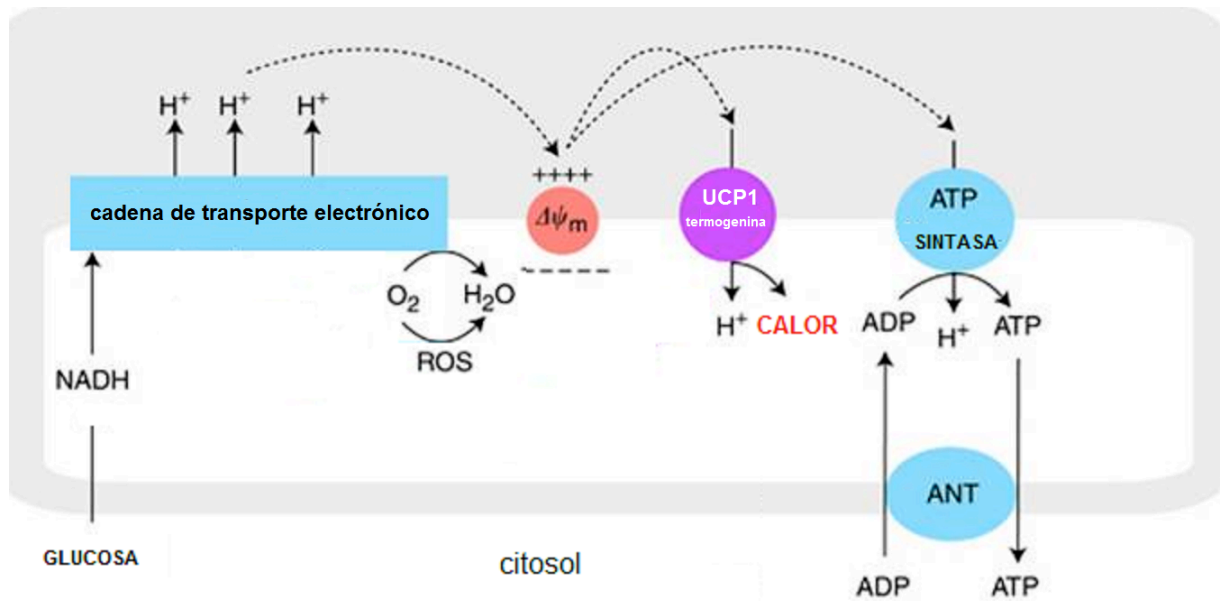


Figura 8. Cadena de transporte electrónico y UCP1. El UCP1 o termogenina produce el desacoplamiento del gradiente de protones liberando la energía en forma de calor, e impidiendo la síntesis de ATP.

El proceso de termogénesis en los adipocitos marrones se inicia por liberación de ácidos grasos a partir de las reservas de triacilglicéridos en los adipocitos blancos. Cuando la noradrenalina se libera en respuesta a la sensación de frío, se une a receptores  $\beta$ -adrenérgicos en la superficie de adipocitos marrones y se desencadena la activación de la adenilato ciclasa, la producción de cAMP (AMP cíclico) y la activación simultánea de la proteína quinasa dependiente de cAMP (PKA), siendo el resultado la fosforilación y activación de la lipasa sensible a hormonas. Los ácidos grasos liberados por acción de esta lipasa, se unen a la termogenina iniciando un desacoplamiento del gradiente de  $H^+$  y la liberación de la energía del gradiente en forma de calor. En la figura 9 "+ve" se refiere a un efecto positivo. Por tanto, el tejido adiposo marrón o pardo es un sitio clave de producción de calor, en los mamíferos, mediante la acción de la proteína desacopladora-1 (UCP1) o termogenina, que incrementa la actividad de la cadena respiratoria y la desacopla de la fosforilación oxidativa, es decir, impide la síntesis del ATP. El calor se genera a partir de la combustión de los sustratos disponibles y es distribuido al resto del organismo a través de la circulación.

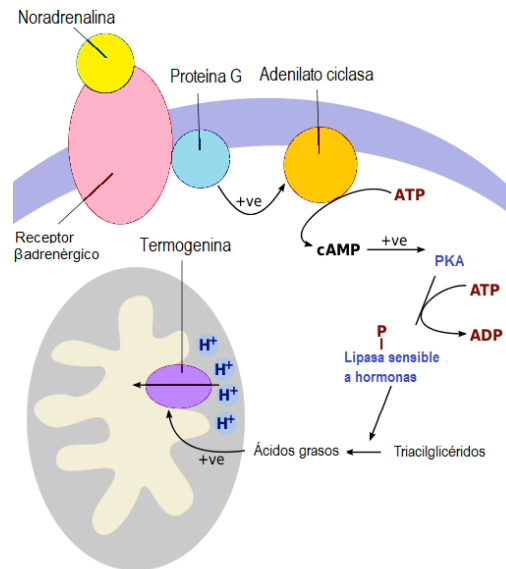


Figura 9. Mecanismo de activación de la termogenina (UCP1). Cuando la noradrenalina se libera en respuesta a la sensación de frío, se une a receptores  $\beta$ -adrenérgicos en la superficie de adipocitos marrones y se activa la adenilato ciclasa y la producción de cAMP, que activa, a su vez, a la PKA, siendo el resultado la fosforilación y activación de la lipasa sensible a hormonas. Los ácidos grasos liberados se unen a la termogenina iniciando un desacoplamiento del gradiente de  $H^+$  y la liberación de la energía del gradiente en forma de calor (Schneider y Sagan 2006, modificado).

Los adipocitos marrones, que expresan la UCP1, también aparecen en el tejido adiposo blanco en respuesta a diversos estímulos y son conocidos como adipocitos *beige*. Las células *beige* incluidas en el tejido adiposo blanco, se definen por su morfología multilocular, el alto contenido de mitocondrias y la expresión de un conjunto de genes específicos de la grasa marrón. Sin embargo, las células marrones y las *beige* tienen algunas características que permiten diferenciarlas por lo que deben ser consideradas como tipos de células distintas. En primer lugar, las células *beige*, al menos en los depósitos subcutáneos, no derivan de los mismos precursores embrionarios que dan origen a los adipocitos marrones. En segundo lugar, existe un número de factores asociados con el desarrollo inducido de los adipocitos *beige*, pero no de los marrones, lo que sugiere que estos tipos de células son regulados de manera diferente. En tercer lugar, los adipocitos *beige* y los marrones expresan distintos genes. En cuarto lugar, los adipocitos marrones expresan altos niveles de UCP1 y otros genes termogénicos en condiciones basales, sin ser estimuladas; mientras que los adipocitos *beige* expresan estos mismos genes solamente en respuesta a activadores, tales como la exposición al frío, agonistas del receptor  $\beta$ -adrenérgico o del receptor activado por el proliferador de peroxisomas- $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ).

La pregunta que surge de inmediato es si los adipocitos marrones y los *beige* tienen funciones diferentes. Aunque la respuesta no está clara, evidencias recientes sugieren que ambos tipos de adipocitos, cuando se estimulan contienen cantidades comparables de UCP1, por lo que tendrían similar capacidad termogénica. Sin embargo, es probable que *beige* y marrones tengan acciones específicas que aún no han sido estudiadas. Por ejemplo, los adipocitos *beige* pueden secretar ciertos factores que afecten la función del tejido adiposo blanco, del metabolismo sistémico o de ambos. Durante mucho tiempo se ha considerado que los adultos tenían muy poca grasa parda, pero estudios de imagen han revelado la presencia de depósitos sustanciales de adipocitos que expresan UCP1 cuya masa o actividad es menor en sujetos obesos o adultos viejos.

### ¿Qué relación tiene la actividad termogénica con la obesidad en los humanos?

El tejido adiposo marrón se forma durante el desarrollo embrionario antes que los otros depósitos de grasa y contiene una población uniforme de adipocitos. En los humanos, el depósito interescapular del tejido adiposo marrón es notorio en la infancia, pero va desapareciendo en los adultos. La mayoría de células grasas marrones se originan a partir de células precursoras del mesodermo embrionario, que también dan origen a células de músculo esquelético y a una subpoblación de adipocitos blancos. Estos precursores expresan dos genes reconocidos como característicos de células miogénicas esqueléticas: *Myf5* y *Pax7*, El origen embrionario y la jerarquía celular de los adipocitos beige son menos claros. Es probable que los adipocitos *beige* y marrón tengan linajes celulares diferentes, dado que los *beige*, al menos en los depósitos subcutáneos, no expresan *Myf5*. No se sabe a ciencia cierta si en tejido adiposo blanco los adipocitos *beige* se forman a través de la transdiferenciación de los blancos o por diferenciación *de novo* y maduración de precursores. La idea inicial era que los grandes adipocitos blancos se transformaban en adipocitos *beige* en respuesta al frío o a agonistas  $\beta_3$ -adrenérgicos. Sin embargo, evidencias recientes sugieren que, si no todos, la mayoría de los adipocitos *beige* derivan de una población precursora más que de adipocitos pre-existentes.

El perfil termogénico de los adipocitos *beige* es reversible. En ratones, estos los adipocitos formados en el tejido adiposo blanco, inducen la expresión de UCP1 durante la exposición al frío, pierden la expresión cuando los animales se desplazan hacia un

ambiente cálido, y la recuperan al ser re-expuestos al frío. Las mismas células inducen nuevamente la expresión de UCP1. Los datos recientes sugieren que el frío, a través de agonistas  $\beta$ -adrenérgicos, dispara la diferenciación de las células precursoras en adipocitos *beige* y que éstas requieren estimulación constante para mantener su perfil termogénico.

Los adipocitos *beige* son más abundantes en el tejido adiposo blanco inguinal, uno de los mayores depósitos subcutáneos de los roedores. Sin embargo, en respuesta a la exposición al frío, los adipocitos que expresan UCP1 son evidentes, si no en todos, en la mayoría de los depósitos del tejido adiposo blanco. En la grasa perigonadal (visceral) de ratones machos, los adipocitos *beige* se desarrollan a partir de una población de precursores que también se diferencia en adipocitos blancos. Estos precursores bipotentes expresan el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas- $\alpha$  (PDGFR- $\alpha$ ) y están íntimamente asociados con los vasos sanguíneos. Después del tratamiento de los ratones con agonistas  $\beta_3$ -adrenérgicos, las células precursoras proliferan, pierden el PDGFR- $\alpha$  y se diferencian en adipocitos que expresan UCP1. Por el contrario, una dieta rica en grasas estimula la diferenciación de las células que expresan PDGFR- $\alpha$  en adipocitos blancos. Este resultado es consistente con el hallazgo que la mayoría de adipocitos blancos descienden de células que expresan PDGFR- $\alpha$ . En los humanos, es conocido que el tejido adiposo blanco contiene células precursoras que son capaces de expresar UCP1 y otras características de los adipocitos *beige*, particularmente en respuesta a la activación del receptor PPAR- $\gamma$ .

El coactivador 1 $\alpha$  del PPAR- $\gamma$ , PGC-1  $\alpha$ , se induce por el frío en la grasa marrón y actúa como un regulador master de la biogénesis mitocondrial y el metabolismo oxidativo. El PGC-1 $\alpha$  también induce la expresión de UCP1 y otros componentes termogénicos. Aunque no se requiere para el desarrollo tisular, el PGC-1 $\alpha$  es esencial para la activación termogénica, inducida por el frío o por agonistas  $\beta$ -adrenérgicos, de los adipocitos marrones y la expresión de genes termogénicos en el tejido adiposo blanco. La expresión y la actividad del PGC-1 $\alpha$  son reguladas directamente por la ruta de señalización adrenérgica. Específicamente, el PGC-1 $\alpha$  se fosforila (y activa) por la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) en respuesta al estímulo simpático. El PGC-1 $\alpha$  regula la expresión de los genes termogénicos a través de su interacción con los PPAR- $\gamma$ , PPAR- $\alpha$ , el receptor de

hormonas tiroideas y otros factores. El PPAR- $\gamma$  es un factor adipogénico que activa genes termogénicos específicos en los adipocitos marrones y *beige*, particularmente en respuesta a los activadores  $\beta$ -adrenérgicos.

Aunque la actividad del sistema nervioso simpático es la señal primaria que activa la termogénesis en el tejido adiposo marrón e induce el desarrollo de los adipocitos *beige*, otros factores y hormonas también regulan el gasto de energía en el tejido adiposo. La irisina es una adipoquina secretada por el músculo esquelético que estimula la *marronización* del tejido adiposo blanco a través de acciones específicas sobre la población de preadipocitos *beige*. Los niveles circulantes de irisina aumentan con el ejercicio y estimulan el desarrollo de la grasa *beige* en ratones y humanos. El factor de crecimiento fibroblástico 21 (FGF21) es una hormona circulante que regula el balance energético. En el tejido adiposo marrón, la expresión de FGF21 aumenta con la exposición al frío y tiene un importante papel en la termogénesis al estimular la oxidación de los ácidos grasos y las rutas de disipación de energía. En el tejido adiposo blanco, el FGF21 incrementa la cantidad de PGC-1 $\alpha$ , que maneja el reclutamiento de adipocitos *beige* en respuesta al frío. El péptido natriurético atrial (ANP) se libera por el corazón en respuesta a la insuficiencia cardíaca o a la sobrecarga de presión y actúa reduciendo el volumen sanguíneo, la presión arterial y el gasto cardíaco a través de vasodilatación y excreción de sal y agua por los riñones. El ANP también promueve la lipólisis en los adipocitos y elevadas concentraciones circulantes de ANP se han asociado con pérdida de peso en los humanos. Estudios recientes señalan que el ANP promueve el desarrollo de adipocitos *beige* en el tejido adiposo blanco e incrementa la expresión de genes termogénicos en el tejido adiposo marrón. El frío incrementa las concentraciones de ANP lo que constituye un efecto protector de la función cardíaca en animales durante la exposición al frío. El ANP dispara la lipólisis y la *marronización* del tejido adiposo blanco a través de la activación de la proteína quinasa dependiente de GMPc (PKG). La PKG trabaja en paralelo con la ruta  $\beta$ -adrenérgica-PKA para disparar la lipólisis y estimular la termogénesis. Las hormonas tiroideas y las orexinas reclutan y activan adipocitos marrones y son particularmente efectivas en promover el gasto de energía y la pérdida de peso en humanos. Las hormonas tiroideas inducen directamente la expresión de genes termogénicos en los adipocitos marrones y las orexinas aumentan la función del tejido adiposo marrón regulando la

inervación simpática y promoviendo la diferenciación de los precursores de adipocitos marrones.

El frío es un regulador dominante de muchos aspectos de la biología del tejido adiposo marrón. El frío actúa por varios mecanismos, incluyendo termorreceptores en la piel y activación simpática en el tejido adiposo marrón mediante un intrincado circuito neural. Adicionalmente, los macrófagos activados en este tejido producen catecolaminas en respuesta al frío. El frío es también un activador del desarrollo y función del adipocito *beige*. La norepinefrina activa receptores adrenérgicos en los adipocitos, lo cual dispara una cascada de señalización intracelular que produce un incremento adaptativo en la expresión de genes termogénicos. La prolongada exposición al frío también estimula la proliferación y diferenciación de las células precursoras marrones para expandir la masa de tejido adiposo marrón e incrementar la capacidad termogénica. La actividad simpática también estimula la producción de calor activando la función UCP1. Por otra parte, la exposición al frío induce el crecimiento de vasos sanguíneos en el tejido adiposo para facilitar el aporte de oxígeno y el intercambio de calor. Este efecto angiogénico se regula mediante un incremento de la producción del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). El VEGF secretado por el tejido adiposo también aumenta el reclutamiento de adipocitos marrones y *beige*.

Recientemente se ha demostrado que las proteínas morfogenéticas óseas (BMP), factores de crecimiento que pertenecen a la familia de los TGF- $\beta$  (*transforming growth factor beta*), regulan la adipogénesis y se ha descrito una misión de estas proteínas en la directa regulación de la termogénesis. La BMP8B se induce por factores termogénicos y nutricionales en tejido adiposo marrón maduro, incrementándose en este tejido la respuesta a la noradrenalina mediante señalización p38MAPK/CREB (CREB, proteína que se une al elemento de respuesta a cAMP), y mayor actividad lipasa. Ratones knockout *Bmp8b*<sub>/-</sub> exhibieron una termogénesis alterada y un ritmo metabólico bajo, que originó ganancia de peso en los animales a pesar de la hipofagia. La proteína BMP8B se expresa también en el hipotálamo y los ratones *Bmp8b*<sub>/-</sub> manifiestan niveles alterados de neuropéptidos y fosforilación reducida de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK) lo que indica un estado anorexigénico



El tratamiento central con BMP8B incrementó la activación simpática del tejido adiposo marrón dependiendo de estado de la AMPK en núcleos clave hipotalámicos. Por tanto, BMP8B es una proteína termogénica que regula el equilibrio energético en asociación con el AMPK hipotalámico, y puede ofrecer un mecanismo para incrementar específicamente el consumo de energía por el tejido adiposo marrón.

## ALTERACIONES EN EL PROCESO DE $\beta$ -OXIDACIÓN de ÁCIDOS GRASOS MITOCONDRIAL

---

La mitocondria juega un papel central en la producción de ATP, gasto de energía y producción de ROS. Un exceso de sustratos energéticos conduce a disfunción de la mitocondria con consecuencias en el metabolismo de carbohidratos y lípidos. Los adipocitos ayudan a mantener el equilibrio apropiado entre acumulo y gasto de energía y el mantenimiento de este equilibrio requiere la función normal de la mitocondria. Muchas adipoquinas entre las que se incluyen miembros de la superfamilia del TGF $\beta$  y los coactivadores transcripcionales PGC-1 $\alpha$ , citados anteriormente, son reguladores importantes en este proceso

La capacidad oxidativa mitocondrial influye sobre la cantidad de lípidos intracelulares. Un exceso de ácidos grasos de cadena larga sin oxidar puede saturar la capacidad del tejido adiposo para almacenarlos y provocaría el escape a otros tejidos. Este mecanismo también afecta al músculo, que no puede desembarazarse de los lípidos que recibe. Puede suceder que la sobrecarga de lípidos celulares exceda a la capacidad de oxidación de la mitocondria, o bien que la beta oxidación mitocondrial de los ácidos grasos no funcione adecuadamente para “quemar” las grasas en exceso en las células. Se produce un círculo vicioso en el que la *disfunción mitocondrial*, la elevación de los lípidos celulares, la perturbación de la oxidación lipídica y la resistencia a la insulina se amplifiquen uno con otro. La cadena de eventos podría comenzar con el aumento de lípidos celulares seguido por la alteración mitocondrial. Se ha demostrado que la depresión de la oxidación mitocondrial de grasas en roedores, por inhibición de la palmitoiltransferasa, provoca una elevación en los lípidos celulares causante del estado de resistencia a la insulina.

El aumento de la oxidación de las grasas permite mantener la composición, cantidad celular de grasas y la respuesta a la insulina; y revela que la homeostasis energética es un proceso integrado entre el ingreso de nutrientes y la oxidación de los productos metabólicos. Además, existe una amplia variación de la capacidad para oxidar el exceso de las grasas de la dieta. Parte del fracaso de las dietas fuertemente restrictivas para el tratamiento de la obesidad se atribuye a que, en la medida en que se acentúa el menor ingreso, también desciende la oxidación.

Se ha demostrado que el ejercicio aumenta la capacidad oxidativa. Sin embargo, excluyendo a los sujetos entrenados, el efecto de la actividad física sobre el contenido intramiocelular de grasas es motivo de controversia, ya que se ha observado que aunque mejora la sensibilidad a la insulina y la oxidación de grasas, no modifica de manera significativa el contenido de lípidos intramiofibrilares. Esto sugiere que, al menos al principio, la mejoría de la insulino-resistencia se produce por mecanismos que no incluyen a la grasa muscular.

Las explicaciones sobre los posibles fallos en las señales y en la oxidación mitocondrial son complejas, incluso considerando los cambios descritos en la biogénesis, función oxidativa y fosforilativa de las mitocondrias, en casos de insulino-resistencia y diabetes tipo 2. La disfunción mitocondrial disminuye la posibilidad de eliminar los ácidos grasos dentro de los adipocitos al inhibir la  $\beta$ -oxidación e inducir su reesterificación.

Es un hecho reconocido e indiscutible que las mitocondrias juegan un papel central en la homeostasis energética, y que la producción defectuosa de ATP se encuentra implicada en el desarrollo y progresión de la obesidad. La capacidad alterada o reducida de la  $\beta$ -oxidación de los ácidos grasos se ha demostrado en pacientes preobesos y obesos. Esta oxidación defectuosa de los ácidos grasos en la obesidad, no se normaliza con el ejercicio ni mediante la restricción calórica y facilita la recuperación entre los pacientes obesos que perdieron peso con relativo éxito. El fracaso de las recomendaciones clínicas, que se imparten en la actualidad para pacientes que quieren controlar su peso, que implican la restricción de las calorías de la dieta y ejercicios aeróbicos, se debe probablemente a defectos en el proceso de la  $\beta$ -oxidación de los ácidos grasos en las mitocondrias.

La identificación de la función alterada de las mitocondrias proporciona un nuevo marco para el mejor entendimiento de la etiología de la obesidad. La exploración de los efectos de los contaminantes ambientales puede ayudar a esclarecer la relación que existe entre los factores de riesgo conocidos, tales como agentes antidepresivos tricíclicos y la exposición intrauterina a humo del tabaco y el desarrollo de la obesidad. Estudios epidemiológicos se están realizando para examinar la relación entre la obesidad y agentes ambientales comunes que se sabe que lesionan a la mitocondria y están conectados a las comorbilidades de la obesidad. Entre estos agentes se incluyen el mercurio, la dioxina, los fluoruros, los organoclorados y algunos aditivos de alimentos conocidos, tales como la, fructosa, aspartamo, etc., los cuales deben ser estudiados para determinar sus efectos sobre la oxidación mitocondrial de lípidos y la producción de ATP.

## CONCLUSIONES

---

Una de las áreas más prometedoras en la terapéutica de la obesidad y la diabetes tipo 2, se centra en la activación de las vías del gasto de energía. El tejido adiposo marrón es un objetivo particular para incrementar este gasto, dada la curiosa capacidad que posee de transformar la energía química en calor. Recientemente se ha avanzado en el conocimiento de un tejido adiposo termogénico inducible, el tejido adiposo *beige*. El conocimiento más profundo de los procesos moleculares implicados en el desarrollo y función de estas células termogénicas, puede proporcionar nuevas terapias para combatir la obesidad, la diabetes y otras enfermedades metabólicas.

Como el tejido adiposo marrón ayuda a *quemar grasas* y a producir calor corporal a partir de la energía obtenida en la degradación de las grasas, los adipocitos marrones y los *beige* son motivo en la actualidad, de intensas investigaciones que buscan una diana terapéutica para tratar la obesidad. Sin embargo, los mecanismos moleculares que regulan el funcionamiento de estas células aún no se conocen bien y todavía hay que profundizar mucho más en la investigación.

Como ejemplo de agentes desacoplantes mitoconriales se encuentran las soluciones hipotónicas, los detergentes, las sustancias de naturaleza ácida débil y permeables a través de las membranas, el 2,4-dinitrofenol,  $\text{NH}_4$ , ionóforos que despolarizan las membranas, etc.

Alguno de estos factores presenta una gran toxicidad, lo que hace que su utilización terapéutica se encuentre en la actualidad en estudio.

### **Bibliografía consultada**

---

- Attie AD y Scherer, PE. (2009) Adipocyte metabolism and obesity J. Lipid Res. 50, S395–S399.
- Boticario C y Cascales M (2012) *Metabolismo energético de Nutrientes*. UNED ISBN 978-84-615-8137-5
- Cannon B y Nedergaard J (2004) Brown adipose tissue: Function and physiological significance *Physiol Rev* 84, 277-359
- Cascales M (2013) *Obesidad y Mitocondria*. Beresit. Actas Jornada Científica. Toledo pp 28-37
- Dentin, R, Benhamed F, Hainault I, Fève V, Foufelle F, Dyck JRC, Girard J y Postic C (2006) Liver-Specific inhibition of ChREBP improves hepatic steatosis and insulin resistance in *ob/ob* mice *diabetes*. 55, 2159 – 2170.
- Dodson MV, Mir, PS, Hausman, GJ, et al (2011) Obesity, metabolic syndrome and adipocytes. *J. Lipids*: 1-5.
- Ferranti S, y Mozaffarian, D. (2008) The perfect storm: obesity, adipocyte dysfunction, and metabolic consequences. *Clin Chem*. 54, 945-55.
- Harms M y Seale P (2013). Brown and beige fat: development, function and therapeutic potential. *Nature Medicine* 19, 1252-1263.
- Herman M y Kahn BB (2012) Adipose tissue de novo lipogenesis. Unanticipated benefits in health and disease. *ASMBM today* 2, 30-32,
- Kozak LP y Koza A R (2008) UCP1: its involvement and utility in obesity. *Intern J Obesity* 12, 532-538
- Kraemer FB, y Shen WJ, (2002). Hormone-sensitive lipase: control of intracellular tri-(di-) acylglycerol and cholesteryl ester hydrolysis. *J. Lipid Res*. 43, 1585–1594.
- Liesa M y Shirihai OS. (2013) Mitochondrial dynamics in the regulation of nutrient utilization and energy expenditure. *Cell Metab*. 17, 491-506
- Martínez-Abundis E, Sánchez-Rodríguez MA y Hafidi-Bentlakder M (2005) Participación de la mitocondria en el desarrollo de estrés oxidativo en la obesidad. *Bioquímica* 30, 82-89
- Merino Pérez J y Noriega Borge MJ. (2010). fosforilación oxidativa, [www.unican.es](http://www.unican.es)
- Nelson DL; Cox MM (2007). *Lehninger Principios de Bioquímica* (5ta edición). Omega, S.A., Barcelona
- Nicholls DG y Locke RM (1994 ) Thermogenic mechanisms in Brown adipose tissue. *Physiol Rev* 64, 1-64
- Palacios E y Cascales M (2013) *Obesidad*. Anales de la Real Academia Doctores de España 17, 103-121

Palacios Aláiz E y Miró-Obradors MJ (2005) Función de la mitocondria en el metabolismo energético, en Bioquímica y Fisiopatología de la nutrición (ed M Cascales, D Espinós Y P García Barreno) pp 61-108 Instituto de España

Rogge MM, (2009) The role of impaired mitochondria lipid oxidation on obesity. Biol Res Nursing 10, 356-373.

Schwartz MV y Woods SC. (2000) Central nervous system control of food intake. Nature 404, 661-671.

Strable SM y Ntambi JM (2010) Genetic control of de novo lipogenesis: role in diet-induced obesity Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology. 45, 199-214

Wang,H, y Eckel RH (2009). Lipoprotein lipase: from gene to obesity. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 297, E271-E288.

Villarroya F et al., (2012) Irisin, turning up to heat. Cell Metab 15, 277-278

Whittle AJ, Carobbio S, Martins L, Slawik M, Hondares E, Vazquez MJ, Morgan D, Csikasz RI, Gallego R, Rodriguez-Cuenca S, Dale M, Virtue S, Villarroya F, Cannon B, Rahmouni K, López M y Vidal-Puig A (2012) BMP8B Increases brown adipose tissue thermogenesis through both central and peripheral actions. Cell 149, 871-885

Wu J, Cohen P, Spiegelman BM (2013) Adaptive thermogenesis in adipocytes: is beige the new brown? Genes Dev 27, 234-250.

