

# LIPOGÉNESIS “de novo” Y TERMOGÉNESIS

*María Cascales Angosto*

## Introducción

La lipogénesis *de novo* es una vía metabólica compleja y enormemente regulada, que convierte los carbohidratos de la dieta en ácidos grasos, que una vez esterificados se almacenan en el tejido adiposo como triacilglicéridos (TAG). Este complejo proceso implica la degradación de los carbohidratos (glucosa) mediante la glucólisis anaerobia en el citoplasma y el ciclo tricarbóxico en el interior de la mitocondria, con producción de energía. Ante un exceso de carbohidratos de la dieta el organismo responde generando una cantidad de energía 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 energético que necesita utilizar, y lo aprovecha en la síntesis endógena de ácidos grasos que se realiza fuera de la mitocondria. La mitocondria proporciona los sustratos necesarios, productos de la degradación de la glucosa (acetil CoA y ATP), para la síntesis *de novo* de las cadenas de ácidos grasos, que una vez esterificados con glicerol y en forma de TAG se almacenan en el tejido adiposo como reservorio energético. En humanos esta vía es predominantemente activa en hígado y en tejido adiposo, aunque se considera que contribuye poco a la homeostasis de los lípidos del suero.

La alteración de la lipogénesis *de novo* en los tejidos lipogénicos antes mencionados se observa en diversas enfermedades metabólicas, que incluyen la obesidad, el hígado graso no alcohólico y el síndrome metabólico. Se ha descrito que la lipogénesis *novo* se encuentra exacerbada en tejidos cancerosos y en células infectadas con virus etc. Estas observaciones sugieren que los inhibidores de las vías que conducen a la lipogénesis *de novo* pueden ser utilizados en terapéutica.

La *termogénesis* es un mecanismo que reside en las propias mitocondrias, cuya misión es mantener la temperatura corporal. Las mitocondrias como centrales energéticas de las células son las que proporcionan 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 y dirigiendo la energía metabólica hacia la formación de calor. Este tejido juega un papel crítico en el balance energético, aunque su importancia depende de la especie, la edad y el tamaño del organismo.

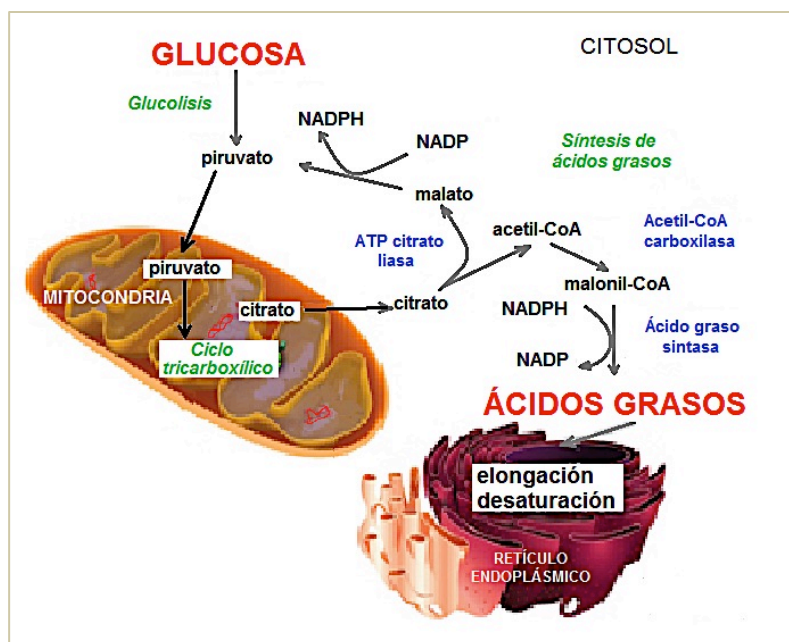
## Lipogénesis de novo a partir de la glucosa

La lipogénesis es la serie de reacciones bioquímicas mediante las cuales el acetil CoA, producto intermediario del metabolismo de *la glucosa*, se convierte en ácidos grasos. La lipogénesis *de novo* utiliza el exceso de energía procedente del ATP, para sintetizar los ácidos grasos, que una vez esterificados con glicerol y en forma de triacilglicéridos (TAG), puede ser eficientemente acumulado 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.

Como la lipogénesis se verifica fuera de la mitocondria, y el acetil CoA, sintetizado en la mitocondria por descarboxilación oxidativa del piruvato, no puede salir de la mitocondria, es el citrato el que atraviesa la membrana mitocondrial, y una vez fuera de la mitocondria, por acción de la ATP citrato liasa se desdobra en malato y acetil CoA. Este acetil CoA es el que se utiliza para la síntesis de ácidos grasos de cadena larga o lipogénesis *de novo*, mediante dos sistemas enzimáticos ubicados en el citoplasma celular (Figura 1):

*acetilCoA carboxilasa*: vía que convierte el acetil CoA en malonil CoA, requiriendo para ello NADPH, ATP, ion manganeso, biotina, ácido pantoténico y  $\text{HCO}_3$ , como cofactores, y

*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 acetil-CoA y siete de malonil-CoA.



**Figura 1.** Intervención de la mitocondria en la lipogénesis de novo a partir de la glucosa (Herman y Kahn 2012 modificado).

La lipogénesis se regula a nivel de la acetil-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 acetil-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 acetil 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 las

pentosas fosfato (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 la elongasa microsómica. Los ácidos grasos, obtenidos en la lipogénesis, son macromoléculas celulares esenciales que ejercen funciones estructurales y energéticas.

La síntesis endógena de los ácidos grasos o lipogénesis *de novo* (Figura 1), 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.

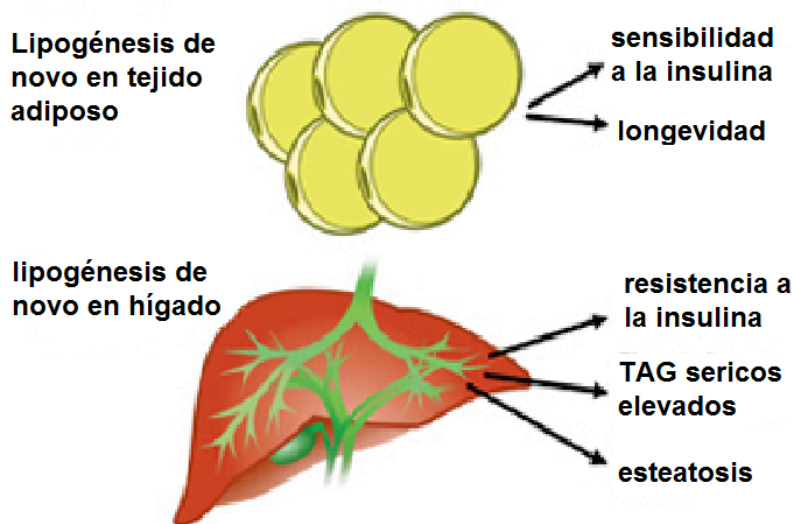
Los dos sistemas enzimáticos implicados en la lipogénesis *de novo*, la acetil-CoA carboxilasa y la ácido graso sintetasa, antes citadas, utilizan el acetil CoA y el malonil CoA, derivados de la glucosa u otro carbohidrato precursor, para generar palmitato. El palmitato sintetizado *de novo*, como también los lípidos de la dieta, pueden ser modificados por la elongasa y desaturasa, ubicadas en el retículo endoplásmico, para producir otras especies lipídicas (Figura 1). 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 al organismo una gran ventaja, porque aquellos seres vivos 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 promover la obesidad ante un exceso de alimentos.

Una ingesta elevada en carbohidratos, superior a las necesidades del organismo, dará lugar a un ritmo elevado en la oxidación de los carbohidratos con elevada producción de ATP, y como consecuencia un ritmo elevado en la lipogénesis *de novo*, y un mayor acúmulo de grasa en el tejido adiposo. Sin embargo, en caso de una alimentación rica en grasas, la conversión de carbohidratos en ácidos grasos es menor, por inhibición de la lipogénesis en tejido adiposo. El estudio de los mecanismos celulares por los cuales la dieta rica en grasa inhibe la lipogénesis en tejido adiposo, puede proporcionar nuevas pistas para profundizar en la patogénesis de la obesidad.

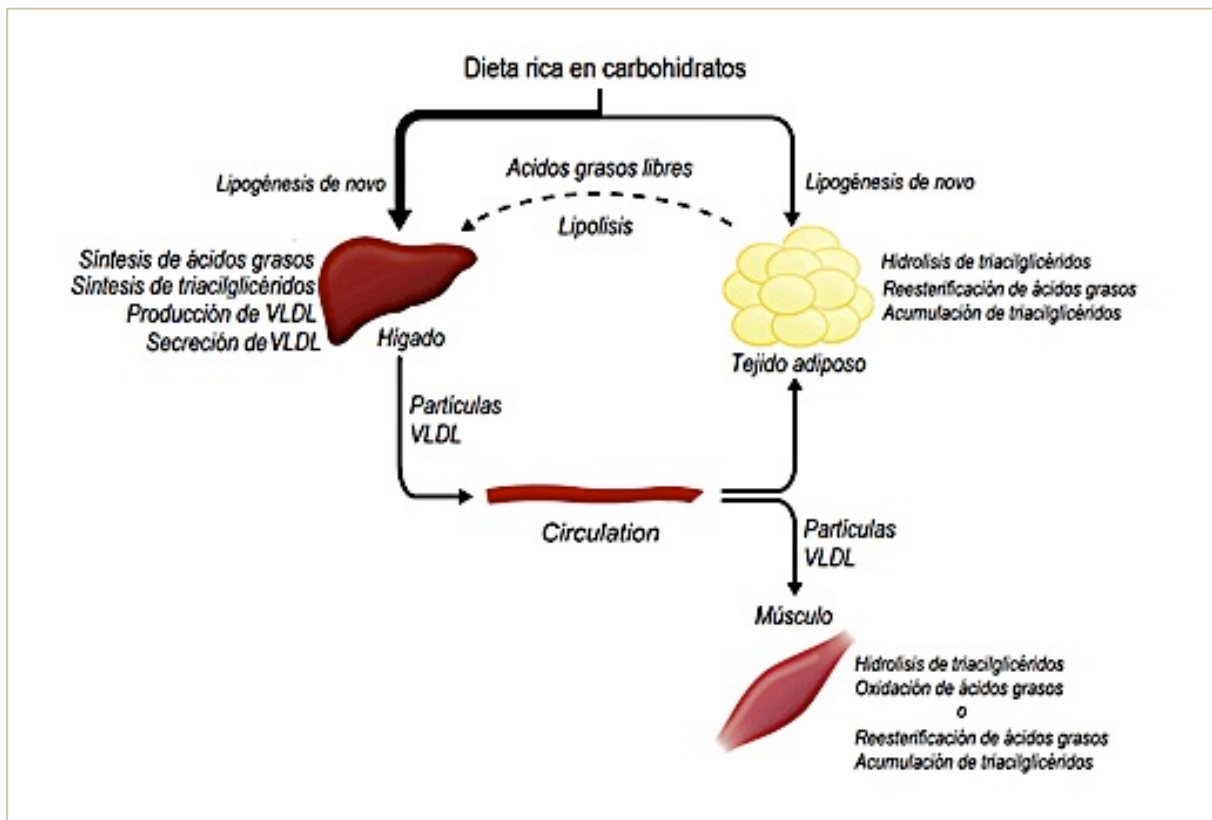
Sin embargo, la ausencia de correlación entre la ingestión de carbohidratos y el ritmo de lipogénesis *de novo* en humanos, refuerza el concepto de que este tipo de lipogénesis puede estar implicado en otras funciones fisiológicas independientes de su papel en la economía energética de los macronutrientes. Aunque la mayor parte de las células tiene 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 2). 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 2.** Consecuencias divergentes de la lipogénesis de novo en tejido adiposo cuando se compara 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 TAG. 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 TAG, 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 3). Las partículas VLDL entran en la circulación y los TAG 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 nuevamente 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 3.** 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 esteroil-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.

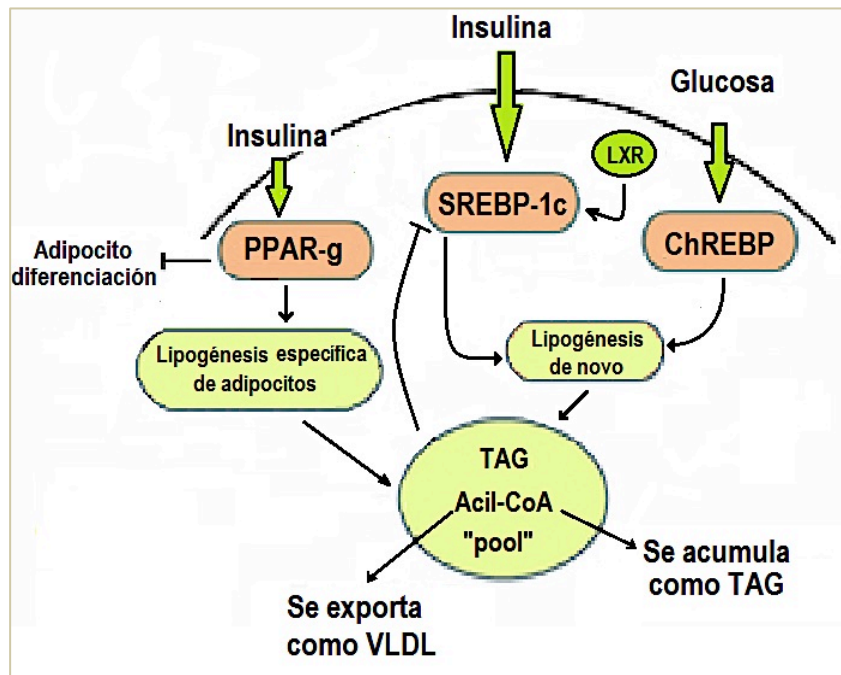


## Regulación de la lipogénesis *de novo*

La lipogénesis *de novo* es una vía 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.

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 pentosas-fosfato que implican la desfosforilación de ChREBP y su traslocación al núcleo (Figura 4).





**Figura 4.** 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).

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*.

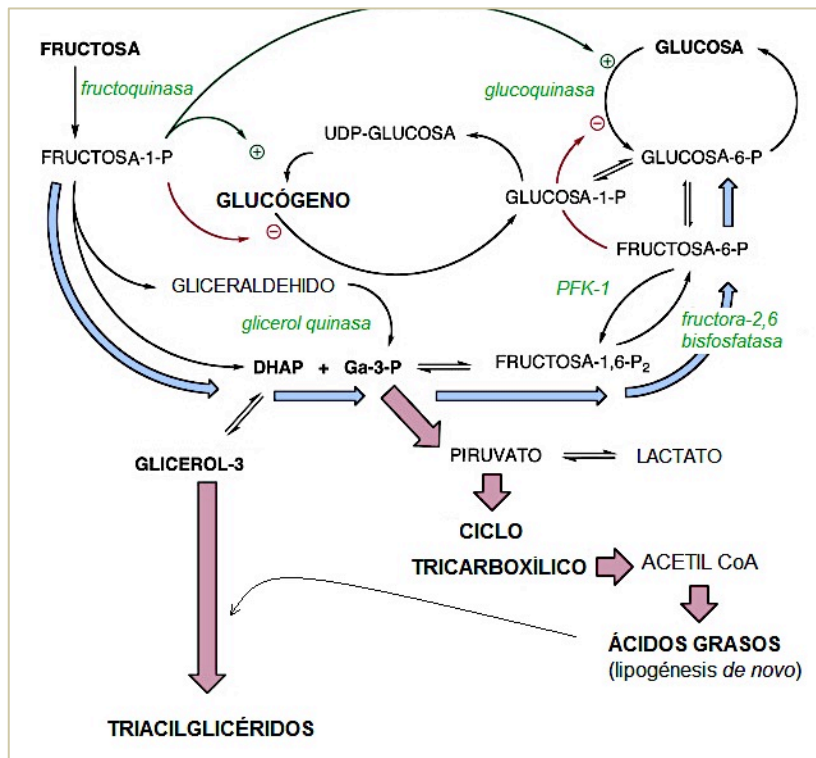
## Lipogénesis de novo a partir de la fructosa

La fructosa es un monosacárido presente naturalmente en las frutas y vegetales, como fructosa libre o como parte del disacárido sacarosa y como monosacárido libre en la miel. También se encuentra en forma de azúcar refinado, como fructosa cristalina refinada y en el jarabe de maíz rico en fructosa. Un 10% de las calorías contenidas en las dietas están suministradas por la fructosa. Al contrario que la glucosa, la fructosa no induce la secreción de la insulina y puede, incluso, disminuir la insulina circulante.

Aunque la glucosa y la fructosa al metabolizarse comparten muchas estructuras intermediarias, la glucólisis y la fructólisis son vías independientes con destinos metabólicos diferentes. La fructosa se metaboliza casi completamente en el hígado y se dirige a la reposición del glucógeno hepático y a la síntesis de ácidos grasos, mientras que una gran parte de la glucosa de la dieta atraviesa el hígado y se dirige al músculo esquelético – donde se degrada a  $\text{CO}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  y ATP-, y al tejido adiposo donde se convierte en glicerol fosfato para la síntesis de triacilglicéridos y producción de energía. Los productos del metabolismo de la fructosa son el glucógeno hepático, los ácidos grasos y los triacilglicéridos.

El metabolismo de la fructosa se divide en dos fases: la primera, la síntesis de triosas: dihidroxiacetona fosfato (DHAP) y gliceraldehído-3P (Ga3P)), y la segunda es la convierte estas triosas en glucógeno o en piruvato, que entra en el ciclo tricarbóxico, se convierte en citrato y se dirige hacia la síntesis de *novo* de los ácidos grasos (palmitato) (figura 5).

La fructosa se consume en cantidades significativas en las dietas de países occidentales. El aumento en la ingesta de fructosa a lo largo de los últimos 10-20 años, se ha relacionado con un incremento de la obesidad y de alteraciones metabólicas. Esto crea preocupación con respecto a los efectos a corto y a largo plazo de la fructosa y de su riesgo en seres humanos.



**Figura 5. Esquema que muestra los aspectos principales del metabolismo de la glucosa y los de la fructosa.** Los dos azúcares convergen en las triosas fosfato [dihidroxiacetona fosfato (DHAP) y gliceraldehído-3- fosfato (Ga-3-P)]. La conversión de fructosa en triosas fosfato es unidireccional, pero la fructosa-1-fosfato es un efector positivo de la glucoquinasa y regula la síntesis de glucógeno al activar la sintasa e inhibir la fosforilasa. Las flechas en azul muestran las vías de la gluconeogénesis a partir de la fructosa, que conducen a la formación de glucosa-6-fosfato, la cual puede convertirse en glucosa o ser incorporada en el glucógeno. (Feinman y Fine 2013 modificado).

En roedores, la fructosa estimula la lipogénesis y conduce a la insulino-resistencia hepática y extrahepática, dislipidemia e hipertensión arterial. La insulino-resistencia parece estar relacionada a depósitos ectópicos de grasa. En humanos, la alimentación con fructosa a corto plazo aumenta la lipogénesis *de novo* y los niveles de triacilglicéridos sanguíneos y causa insulino-resistencia hepática. Los mecanismos celulares de los efectos metabólicos de la fructosa, implican la producción de especies reactivas al oxígeno, la activación de vías de estrés celular y posiblemente un aumento en la síntesis de ácido úrico.

Consumir grandes cantidades de fructosa puede llevar al desarrollo de un completo síndrome metabólico en roedores. En seres humanos, el consumo de fructosa en cantidades altas, aumenta las concentraciones de triacilglicéridos en

plasma y altera la homeostasis hepática de glucosa pero, no aparece causar insulino-resistencia en músculo ni aumento en la presión arterial.

Estudios epidemiológicos recientes han proporcionado pruebas que ponen de manifiesto que el elevado consumo de azúcares se asocia con enfermedades metabólicas. La ingestión de elevadas dosis de sacarosa (glucosa-fructosa) o del jarabe de maíz rico en fructosa, unido a dietas *ad libitum* supone un factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular y el síndrome metabólico. Estos efectos se deben al rápido metabolismo de la fructosa catalizado por la fructoquinasa C, que genera sustratos para la lipogénesis *de novo* y conduce a un incremento en los niveles de ácido úrico. Estudios clínicos recientes han investigado los efectos de consumir menos azúcares, vía intervenciones educativas o mediante utilización de edulcorantes no calóricos y han proporcionado evidencias de que tales estrategias tienen efectos beneficiosos sobre los factores de riesgo de enfermedades metabólicas.

La fructosa está siendo muy discutida, en los últimos tiempos, por su posible intervención en la pandemia de la obesidad y a sus complicaciones cardiovasculares. Considerando los mecanismos propuestos en la significación clínica del riesgo cardiovascular en humanos, se encuentran en estudio revisiones sistémicas y de meta análisis en grupos controlados de alimentación, en los que se ha investigado el reemplazo isocalórico de la glucosa por fructosa para observar los efectos cardiometabólicos. Recientes estudios han demostrado que aunque la fructosa puede elevar el colesterol total, el ácido úrico y los triacilglicéridos postprandiales no parece que su ingestión afecte otros aspectos en el perfil lipídico, insulina o marcadores de hígado graso no alcohólico, incluso puede tener ventajas sobre la glucosa respecto al control de la glucemia y a la presión arterial.

## 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 y dirigiendo la energía metabólica hacia la formación de calor.

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.

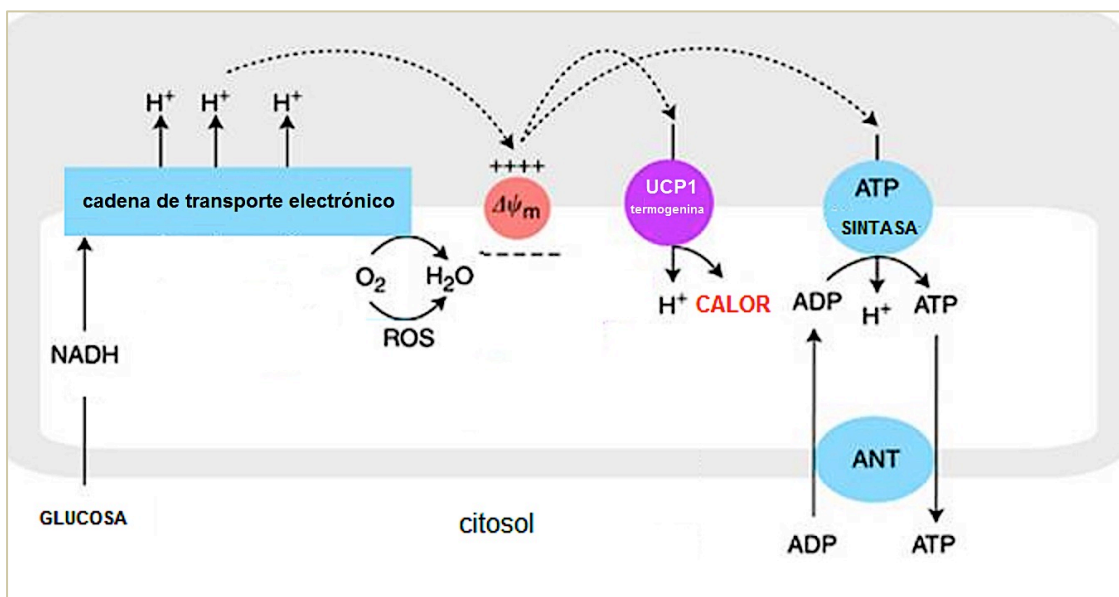
### **Tejido adiposo marrón (TAM)**

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 6).

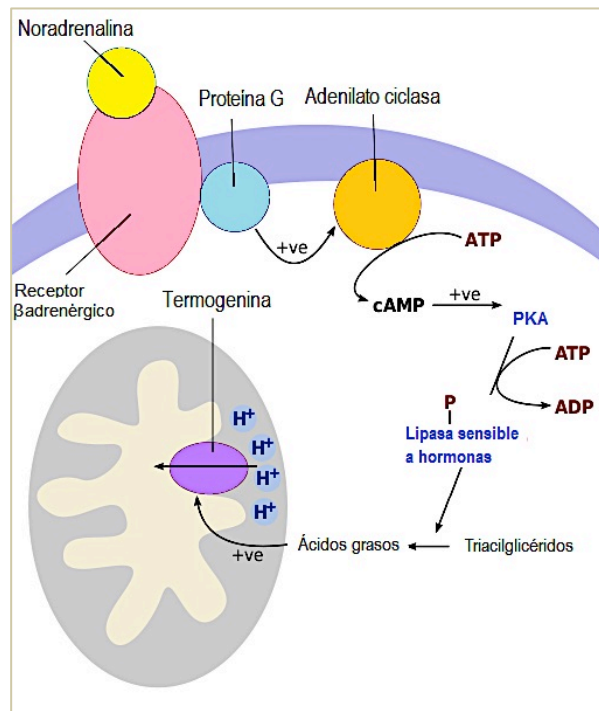


**Figura 6.** Cadena de transporte electrónico y UCP1. El UCP1 o termogenina produce el desacoplamiento del gradiente de protones liberando la energía en forma de calor, e impidiendo la síntesis de ATP.

El 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 (TAG  $\rightarrow$  ácidos grasos) asociada a la  $\beta$ -oxidación mitocondrial. La rápida movilización de los TAG 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 7.** Mecanismo de activación de la termogenina (UCP1). Cuando la noradrenalina se libera en respuesta a la sensación de frío, se une a receptores β-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<sup>+</sup> y la liberación de la energía del gradiente en forma de calor (Schneider y Sagan 2006, modificado).

El proceso de termogénesis en los adipocitos marrones se inicia por liberación de ácidos grasos a partir de las reservas de TAG en los adipocitos blancos. Cuando la noradrenalina se libera en respuesta a la sensación de frío, se une a receptores β-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<sup>+</sup> y la liberación de la energía del gradiente en forma de calor. En la figura 7 "+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.

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 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.

## Actividad termogénica y obesidad

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 cardiaca o a la sobrecarga de presión y actúa reduciendo el volumen sanguíneo, la presión arterial y el gasto cardiaco 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 cardiaca 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.

### **Tejido adiposo marrón, órgano endocrino**

El tejido adiposo blanco está ampliamente reconocido, no solo como órgano de almacenamiento de energía, sino también como órgano endocrino productor de una miríada de factores endocrinos denominados adipocinas.

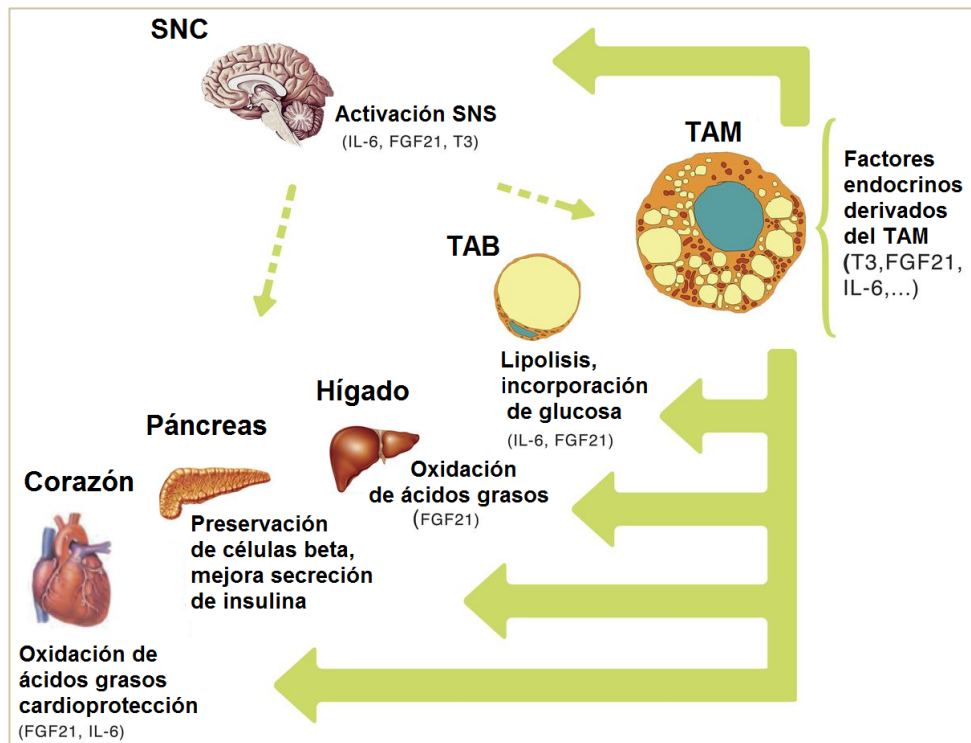
La actividad del tejido adiposo marrón se asocia con la protección contra la obesidad y con alteraciones metabólicas. Estos efectos se han atribuido a su capacidad para la oxidación de los ácidos grasos y la glucosa para mantener la termogénesis. Sin embargo, evidencias recientes sugieren que en los efectos beneficiosos aportados por el tejido adiposo marrón pueden estar implicados una serie de factores endocrinos que llevarían a considerar también a este tejido como órgano endocrino.

Una serie de moléculas señalizadoras con propiedades endocrinas son liberadas por el tejido adiposo marrón, especialmente en condiciones de activación termogénica.

Además, se ha demostrado que el trasplante experimental del tejido adiposo marrón mejora la tolerancia a la glucosa y la sensibilidad a la insulina por influencia sobre las funciones hepáticas y cardíacas.

Se ha propuesto que estos efectos se deben a la liberación de factores endocrinos, tales como el factor del crecimiento de fibroblastos 21 (FGF21) o la interleucina 6 (IL6). Si el TAM juega un papel endocrino hay que investigar cuáles son los factores liberados por este tejido. Tales investigaciones pueden revelar nuevas vías en la asociación entre la actividad de los adipocitos marrones y un perfil metabólico sano y pueden también ampliar la idea actual de un potencial terapéutico para la obesidad y enfermedades asociadas.





**Figura 8.** Misión de los factores endocrinos liberados por el TAM en un diálogo entre órganos. Los factores endocrinos liberados por el TAM pueden señalizar en el sistema nervioso central (SNC) y en la periferia. Alguno de estos factores (IL-6 y FGF21) induce procesos que se asocian con el consumo de energía metabólica y con la provisión de sustratos combustibles para la termogénesis. Así, la IL-6 promueve la lipólisis en el TAB, el FGF21 induce la oxidación de ácidos grasos en hígado y el FGF21 promueve la cardioprotección y la oxidación de ácidos grasos en corazón. En páncreas, el FGF21 mejora la función de las células  $\beta$ , y la IL-6 mejora la secreción de insulina. Los factores endocrinos liberados por el TAM pueden afectar al metabolismo total actuando directamente sobre los órganos periféricos e indirectamente a través del SNC para producir posteriores efectos sistémicos. Por ejemplo, la acción central del FGF21 eleva el ritmo metabólico, y la acción de la IL-6 sobre el SNC conduce a un incremento en la actividad del TAM a través de procesos dependientes del sistema nervioso simpático (SNS). La hormona tiroidea se sabe que también estimula la actividad, mediada por el SNS, del TAM. Además, la actividad simpática producida por el SNC en respuesta a estímulos externos (alimentos, temperatura) e internos es probable que controlen la liberación de factores endocrinos por el TAM, cerrando así un bucle regulador feedback. IL, interleuquina; FGF, factor del crecimiento de fibroblastos; SNC, sistema nervioso central; SNS, sistema nervioso simpático; TAM, tejido adiposo marrón; T3, triyodotironina. (Villaroya J et al, 2013 modificado).

Los factores endocrinos liberados por el tejido adiposo marrón pueden señalizar en el sistema nervioso central y en la periferia. Alguno de estos factores,

IL-6 y FGF21, induce procesos que se asocian con el consumo de energía metabólica y con la provisión de sustratos combustibles para la termogénesis. Así, la IL-6 promueve la lipólisis en el tejido adiposo blanco, el FGF21 induce la oxidación de ácidos grasos en hígado y el FGF21 promueve la cardioprotección y la oxidación de ácidos grasos en corazón. En páncreas, el FGF21 mejora la función de las células  $\beta$ , y la IL-6 mejora la secreción de insulina. Los factores endocrinos liberados por el tejido adiposo marrón pueden afectar al metabolismo total actuando directamente sobre los órganos periféricos e indirectamente a través del sistema nervioso central para producir posteriores efectos sistémicos. Por ejemplo, la acción central del FGF21 eleva el ritmo metabólico, y la acción de la IL-6 sobre el sistema nervioso central conduce a un incremento en la actividad del tejido adiposo marrón a través de procesos dependientes del sistema nervioso simpático. La hormona tiroidea se sabe que también estimula la actividad, mediada por el sistema nervioso simpático del tejido adiposo marrón. Además, la actividad simpática producida por el sistema nervioso central en respuesta a estímulos externos, tales como alimentos, temperatura, etc., e internos es probable que controlen la liberación de factores endocrinos por el tejido adiposo marrón, cerrando así un bucle regulador feedback. (Figura 8).

## Conclusiones

Los carbohidratos consumidos en cantidades superiores a la demanda energética 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 que le llega procedente del hígado.

La alteración de la lipogénesis *de novo* en los tejidos lipogénicos, hígado y tejido adiposo, se observa en diversas enfermedades metabólicas, que incluyen la obesidad, el hígado graso no alcohólico y el síndrome metabólico. Se ha descrito que la lipogénesis *novo* se encuentra exacerbada en tejidos cancerosos y en células infectadas con virus etc. Estas observaciones sugieren que los inhibidores de las vías que conducen a la lipogénesis *de novo* pueden ser utilizados en terapéutica.

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 capacidad que posee de transformar la energía química en calor. Recientemente se ha avanzado mucho 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.

Ejemplos de agentes desacoplantes mitocondriales son 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.

Para concluir, UCP1 es un excelente objetivo para luchar contra la diabetes y para disminuir la masa grasa del organismo, con la mejora simultánea del metabolismo total. UCP1 regula negativamente el equilibrio energético al elevar el gasto de energía. El tejido adiposo marrón secreta diversas batoquinas que permiten la comunicación entre órganos. Finalmente, UCP1 es fácilmente inducible mediante la exposición al frío, con el resultado de efectos beneficiosos. El encontrar una molécula con tanta eficiencia como el  $\beta 3$  agonista en roedores sería de considerable relevancia terapéutica para el tratamiento de la obesidad, la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2 en humanos.

## Abreviaturas

ACC, acetil CoA carboxilasa; ADP, adenosina difosfato; ANP, péptido natriurético atrial; ATP, adenosina trifosfato; cAMP, AMP cíclico; BMP, proteína morfogenética ósea; C/EBP $\alpha$ , factor de transcripción (*CCAAT/enhancer binding proteín alpha*); CREBP, proteína que se une al elemento de respuesta al AMP; ChREBP, elemento de respuesta a carbohidratos; CoA, Coenzima A; DHAP, dihidroxiacetona fosfato; FGF21, factor del crecimiento de fibroblastos 21; Ga3P, gliceraldehido3-fosfato; cGMP, guanosina monofosfato (GMP) cíclico; IL-6, interleuquina 6; LRX, receptor nuclear que heterodimeriza con el receptor X del retinoide; HN<sub>4</sub>, amonio; FAS, ácido graso sintetasa; MAPK, proteína quinasa activada por mitógenos; NADPH, nicotinamido adenine dinucleotido reducido; PDGFR $\alpha$ , receptor del factor del crecimiento de las plaquetas; PGC-1 $\alpha$ , coactivador transcripcional alfa; PGC-1 $\beta$ , coactivador transcripcional beta; PKA, proteína quinasa A; PKG, proteína quinasa G; PPAR $\gamma$ , receptor nuclear gamma; RXR, receptor X del retinoide; SCD1, estearoil CoA desaturasa; SNC, sistema nervioso central; SNS, sistema nervioso simpático; SREBP-1c, elemento regulador de esteroides; TAB, tejido adiposo blanco; TAG, triacilglicéridos; TAM, tejido adiposo marrón TZD, tiazolidinedionaa; UPC-1, proteína desacoplante 1, termogenina; VEGF, factor del crecimiento vascular endothelial; VLDL, (*very low density lipoproteínas*), lipoproteínas de muy baja densidad.

## Bibliografía

1. Attie AD y Scherer, PE. (2009) Adipocyte metabolism and obesity J. Lipid Res. 50, S395-S399.
2. Boticario C y Cascales M (2012) Metabolismo energético de Nutrientes. UNED ISBN 978-84-615-8137-5.
3. Cannon B y Nedergaard J (2004) Brown adipose tissue: Function and physiological significance Physiol Rev 84, 277-359.
4. Cascales M (2013) Obesidad y Mitocondria. Beresit. Actas Jornada Científica. Toledo pp 28-37.
5. Chondronikola M., Volpi E., Borsheim E. et al. (2014). Brown adipose tissue improves whole body glucose homeostasis and insulin sensitivity in humans. Diabetes 63, 4089-4099.

6. Feinman RD y Fine EJ (2013) Fructose in perspective *Nutrition & Metabolism* 10, 45.
7. Harms M y Seale P (2013). Brown and beige fat: development, function and therapeutic potential. *Nature Medicine* 19, 1252-1263.
8. Herman M y Kahn BB (2012) Adipose tissue de novo lipogenesis. Unanticipated benefits in health and disease. *ASMBM today* 2, 30-32.
9. Kozak LP y Koza A R (2008) UCP1: its involvement and utility in obesity. *Intern J Obesity* 12, 532-538.
10. Lê, K-A. y Tappy, L. (2006) Metabolic effects of fructose. *Curr opin Clin Nutr Metab Care*, 9, 469-475.
11. Masarone M, Federico A, Abenavoli L, Loguercio C y Persico M (2014). Non alcoholic Fatty liver: epidemiology and natural history. *Rev Recent Clin Trials* 9, 126-33.
12. Moore JB, Gunn PJ y Fielding BA (2014) The Role of Dietary Sugars and de novo Lipogenesis in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Nutrients* 6, 5679-5703.
13. Nicholls DG y Locke RM (1994) Thermogenic mechanisms in Brown adipose tissue. *Physiol Rev* 64, 1-64.
14. Palacios E y Cascales M (2013) Obesidad. *Anales de la Real Academia Doctores de España* 17, 103-121.
15. Park A, Kim WK y Bae K-H (2014) Distinction of white, beige and brown adipocytes derived from mesenchymal stem cells *World J Stem Cells* 6, 33-42.
16. Poher AL; Altirriba J, Veyrat-Durebex C y Rohner-Jenrendaud F (2015) Brown adipose tissue activity as a target for the treatment of obesity/insulin resistance. *Front Physiol.* 2015; 6: 4.
17. Rogge MM, (2009) The role of impaired mitochondria lipid oxidation on obesity. *Biol Res Nursing* 10, 356-373.
18. Sievenpiper JL, de Souza RJ, Cozma AI, Chiavaroli L, Ha V y Mirrahimi A. (2014) Fructose vs. glucose and metabolism: do the metabolic differences matter? *Curr Opin Lipidol.* 25, 8-19.
19. Stanhope KL, Schwarz JM y Havel PJ (2013) Adverse metabolic effects of dietary fructose: Results from recent epidemiological, clinical, and mechanistic studies. *Curr Opin Lipidol* 24, 198-206.
20. 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.
21. Tappy L y Lê KA. (2010). Metabolic effects of fructose and the worldwide increase in obesity. *Physiol Rev* 90, 23-46.
22. Townsend KL y Tseng YH (2014) Brown fat fuel utilization and thermogenesis. *Trends Endocrinol Metab* 25, 168-177.

23. Wang H, y Eckel RH (2009). Lipoprotein lipase: from gene to obesity. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 297, E271-E288.
24. Villarroya F et al., (2012) Irisin, turning up to heat. *Cell Metab* 15, 277-278.
25. Villarroya J, Cereijo R y Villarroya F (2013) An endocrine role for brown adipose tissue? *Am J Physiol - Endocrinol Metab.* 305.
26. Vos MB y Lavine JE (2013) Dietary fructose in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 57, 2525-2531.
27. 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.
28. Wu J, Cohen P, Spiegelman BM (2013) Adaptive thermogenesis in adipocytes: is beige the new brown? *Genes Dev* 27, 234-250.