

LOS ACIDOS GRASOS ESENCIALES: SUS TRANSFORMACIONES Y FUNCIONES

*Rodolfo R. Brenner*¹

Instituto de Investigaciones Bioquímicas de La Plata (INIBIOLP),
UNLP-CONICET, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad
de La Plata, Argentina

RESUMEN

En los animales, los ácidos grasos esenciales pertenecen a dos familias de ácidos grasos diferentes: la del linoleico y la del α -linolénico. Estas familias, y las no esenciales del oleico y palmitoleico, se producen por acción de las mismas enzimas. La carencia de ácidos grasos esenciales produce síntomas típicos que se acompañan de composiciones en ácidos grasos, también típicas, las cuales se utilizan con valor diagnóstico. Los efectos biológicos de los ácidos grasos esenciales pueden ser específicos y no específicos. Los no específicos se manifiestan especialmente en la composición de los fosfolípidos y, por ende, en la estructura y fluidez de las membranas. En

Manuscrito original recibido: 26-4-83.

1 Miembro de la Carrera del Investigador Científico, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, Instituto de Investigaciones Bioquímicas de La Plata (NIBIOLP), UNLP-CONICET, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de La Plata, calles 60 y 120, 1900, La Plata, Argentina.

cambio, los específicos actúan en la formación de prostaglandinas, prostacinas, tromboxanos y leucotrienos. Cada ácido graso esencial cumple efectos específicos, según los prostanoides formados y según el tejido de que se trate.

INTRODUCCION

En 1980 tuvo lugar en Minesota, Estados Unidos de América, el Congreso Internacional denominado "Golden Jubilee of Essential Fatty Acids and Prostaglandins" (1). Brevemente, por un lado se festejó la presencia de G. Burr, descubridor de los ácidos grasos esenciales y los 50 años transcurridos desde que se publicó el primer trabajo que afirmaba que los ácidos linoleico y α -linolénico eran esenciales para los animales. Por el otro, se festejó también la presencia de E. Von Euler y los 50 años transcurridos desde el descubrimiento de las prostaglandinas. Por un hecho curioso en la historia de la ciencia, en dos Continentes diferentes, América y Europa, se descubrían separadamente las propiedades fisiológicas fundamentales de los grupos de sustancias que con el correr de varias décadas se demostraría que estaban estructural y metabólicamente emparentados. Hoy día se admite que gran parte de los aspectos específicos de la esencialidad de los ácidos grasos polietilénicos de las series linoleica y α -linolénica se debe a su conversión en prostaglandinas y otros prostanoides.

Pese al tiempo transcurrido, sin embargo, aún hoy día no se conocen a fondo todos los mecanismos que hacen que esos ácidos grasos sean esenciales si bien se conocen sus síntomas de deficiencia. Específicamente, la esencialidad del ácido α -linolénico ha sido muy discutida y ha sufrido grandes alternativas; si bien Burr lo consideró esencial, Holman lo hizo trasladar durante muchos años a la posición de semi-esencial. En la actualidad ha vuelto a la categoría de esencial, pero debe diferenciársele del linoleico.

Otra de las causas que motivaron el retraso de estos conocimientos fue que durante muchos años los médicos no se percataron o no pudieron reconocer su esencialidad en el hombre. Hoy día, este hecho también ha sido reconocido. Una de las causas de la dificultad del reconocimiento de esa esencialidad se debió a que la carencia de ácidos grasos esenciales es difícil de producir en adultos, no así en los niños y animales jóvenes.

1. *Reacciones y Transformaciones. Familias de Acidos Grasos*

La esencialidad de los ácidos grasos linoleico y α -linoleico se debe a la carencia, en los animales, de las enzimas desaturantes de ácidos grasos capaces de convertir el ácido oleico en linoleico. Específicamente, nos referimos a la carencia de la $\Delta 12$ desaturasa que produce una doble ligadura entre los carbonos 12 y 13. En forma similar los animales no pueden sintetizar el ácido α -linoléico por carecer de la $\Delta 15$ desaturasa. Los ácidos linoleico y α -linoléico se les encuentra en los aceites vegetales dado que el reino vegetal posee esas enzimas. Los ácidos linoleico y α -linoléico, en cambio, son transformados por los animales en ácidos poliinsaturados superiores por reacciones de desaturación y elongación (Figura 1) que en general no se producen en los vegetales superiores (2-4).

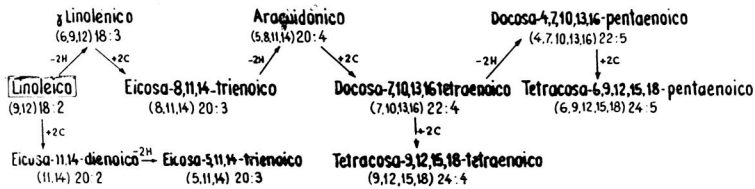
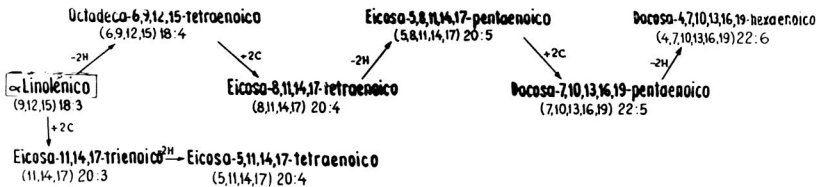
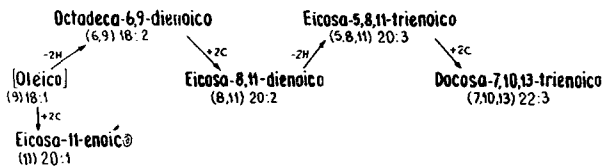
Familia del ácido linoleico ($\omega 6$)*Familia del ácido α linoléico ($\omega 3$)*

FIGURA 1

Series de reacciones de los ácidos grasos esenciales, linoleico y α -linoléico en los animales. Las mismas enzimas del retículo endoplásmico son utilizadas por ambas series y emplean desaturasas que producen las dobles ligaduras y un sistema elongante que introduce una unidad de 2 carbonos provenientes de malonil CoA

Los ácidos oleico y palmitoleico son producidos por los animales a partir de los ácidos grasos saturados correspondientes esteárico y palmítico y por ello no son esenciales, pero en los animales se transforman en forma similar al linoleico y α -linolénico, convirtiéndolos así en ácidos grasos superiores (Figura 2) (2). Estas reacciones se producen en el retículo endoplásmico. Cuando se *suprime* de la dieta animal los ácidos linoleico y α -linolénico, en los diversos tejidos de los animales se origina un descenso del contenido de dichos ácidos y sus derivados tal como el araquidónico y, como respuesta a ese descenso, se produce un aumento en el contenido de *oleico*, *palmitoleico* y *eicosa-5, 8, 11-trienoico* (20:3 ω 9) (Figura 3). Como lo ilustra la Figura 2, el ácido 20:3 ω 9 se forma a partir del ácido oleico utilizando las mismas enzimas que convierten el ácido linoleico en araquidónico (6, 7). Esta modificación en la composición acídica ocurre en forma muy general en las carencias de EFA y se le considera indicativa de un status carencial. Por ello, se ha propuesto un aumento del oleico y de la relación $\frac{20:3\omega 9}{20:4\omega 6}$ como indicativo de carencia de EFA. Se observa

Familia del ácido oleico ($\omega 9$)



Familia del ácido palmitoleico ($\omega 7$)

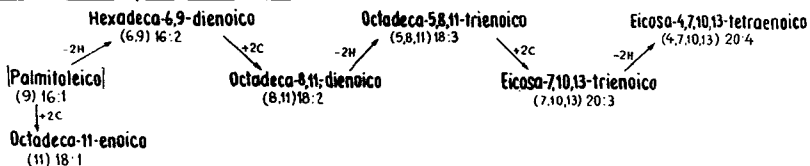


FIGURA 2

Serie de reacciones de los ácidos grasos no esenciales palmitoleico y oleico en los animales. Las enzimas utilizadas son las mismas que las empleadas por las series linoleica y α -linolénica

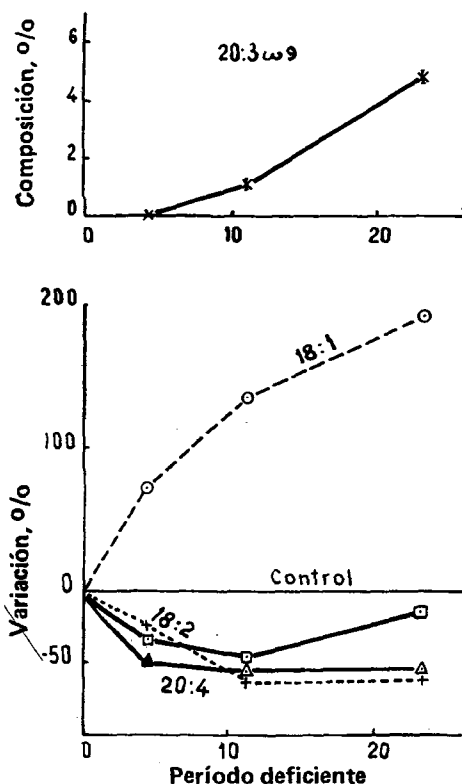


FIGURA 3

Variación de la composición de los ácidos grasos microsomales de hígado de rata provocada por la carencia de ácidos grasos esenciales en la dieta. Los animales recién destetados fueron mantenidos con una dieta carente en ácidos grasos esenciales durante los días indicados, 18:1 oleico, 18:2 linoleico, 20:4 araquidónico, 20:3 eicosatrienoico (ω_9)

en plasma, hígado, membranas celulares y, especialmente, en el retículo endoplásmico.

El efecto producido se debe a que las familias del linoleico y oleico utilizan las mismas enzimas. Hace ya varios años demostramos que sobre todo la $\Delta 6$ desaturasa, que es la primera enzima de la serie, presenta su mayor reactividad con el α -linolénico,

menor con el linoleico y muy baja con el oleico (Tabla 1). En consecuencia, existiendo linoleico o α -linolénico, éstos son preferentemente transformados. En su ausencia la transformación del oleico adquiere creciente importancia (Figura 4).

TABLA 1

DESATURACION RELATIVA APROXIMADA DE LOS ACIDOS
OLEICO, LINOLEICO Y α -LINOLENICO ENTRE LOS CARBONOS
 $\Delta 6-7$ POR LOS MICROSOMAS DE HIGADO DE RATA

Substrato	Desaturacion $\Delta 6$ relativa
Oleico	1
Linoleico	3.5
α -Linolénico	11.5

Holman (8), ha señalado una relación plasmática $\frac{20:3\omega 9}{20:4\omega 6} = 0.4$ como un signo indicativo del límite de carencia de EFA. La misma correspondería a un aporte de ácidos grasos esenciales igual al 10/o de las calorías ingeridas, que sería normal según dicho autor. Posteriormente, Holman de nuevo sugirió una relación $\frac{20:3}{20:4}$ de 0.2 que es equivalente a una ingestión de 1.70/o de ácido linoleico como límite inferior de niños normales. En 1977, sin embargo, la FAO elevó el porcentaje a 30/o para adultos y 70/o para mujeres lactantes o gestantes (9). A pesar de ello, la relación $\frac{20:3}{20:4}$ como indicativa de carencia de ácidos grasos esenciales debe manejarse con cautela, porque puede darse el caso de que ocurra una carencia con relaciones normales o casi normales. Además, la composición de los ácidos grasos sufre ciclos circadianos con variaciones significativas del ácido linoleico y araquidónico durante el día y la noche, especialmente en hígado. Estas variaciones son menores en plasma (10).

2. Síntomas de la Carencia de Acidos Grasos Esenciales

Cuando a la rata recién destetada se le suprimen los ácidos

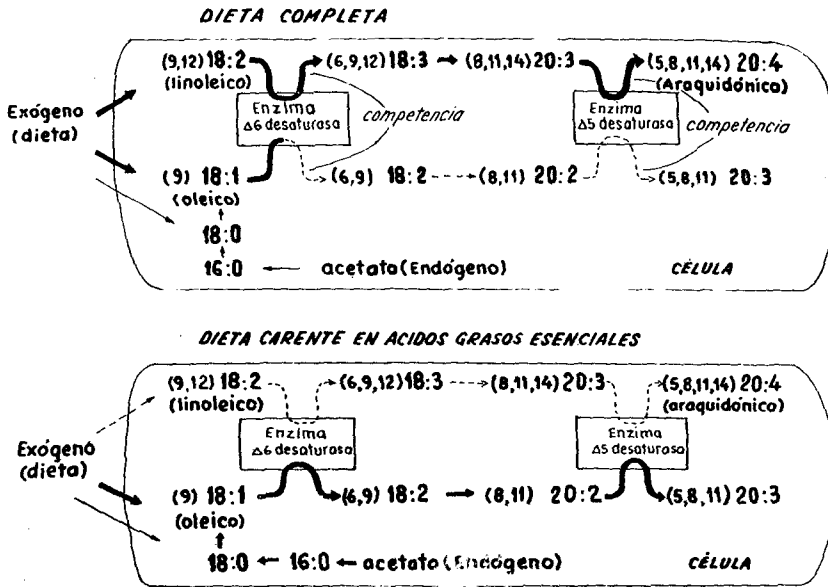


FIGURA 4

Reacciones competitivas de los ácidos oleico, linoleico, y α -linolénico que explican el incremento del ácido eicosatrienoico (20:3 ω 9) en la carencia de ácidos grasos esenciales.

grasos esenciales, se produce un retardo en su crecimiento, el cual se hace muy marcado a los dos o tres meses. Pero, conjuntamente, se manifiestan otros síntomas que se resumen en la Tabla 2.

La incógnita fundamental que es necesario aclarar, sin embargo, es determinar cuál es la función de los ácidos grasos esenciales y cuál es el camino que lleva a esos síntomas. El descubrimiento de las *prostaglandinas* y sustancias similares que como ya se señaló, fue curiosamente realizado por Von Euler en forma simultánea con el de los ácidos grasos esenciales por Burr, aunque en el otro extremo del mundo, permitió reconocer algunos de los mecanismos específicos de los ácidos grasos esenciales, dado que se demostró que las *prostaglandinas* derivan exclusivamente de los ácidos grasos esenciales (1).

TABLA 2

SINTOMAS DE LA CARENCIA DE ACIDOS GRASOS ESENCIALES

<i>Peso</i>	Disminución
<i>Piel</i>	Dermatosis. Aumento de la permeabilidad al agua
<i>Cardiovascular</i>	Disminución de la resistencia capilar, agrandamiento del corazón
<i>Pulmones</i>	Acumulación de colesterol
<i>Riñones</i>	Hemorragias intertubulares
<i>Reproducción</i>	Machos: Degeneración de túbulos seminíferos. Atrofia testicular Hembras: Estro irregular, reproducción y lactancia impedida
<i>Metabolismo</i>	1) Cambios en la composición de los ácidos grasos en la mayor parte de los tejidos, con disminución de linoleico y araquidónico y aumento de oleico, palmítico y eicosa-5, 8, 11-trienoico 2) Aumento de colesterol hepático, adrenales, piel 3) Agrandamiento de las mitocondrias y desacoplamiento de la fosforilación oxidativa 4) Aumento de la biosíntesis hepática de triacilgliceroles y liberación del hígado

3. *Función de los Ácidos Grasos Esenciales en los Tejidos*

Debemos considerar, no obstante, que las funciones primordiales de los ácidos grasos esenciales se manifiestan por tres caminos diferentes, lo que descarta su eventual utilización como material energético en la β -oxidación.

- a) Constitución de fosfolípidos y ésteres de colesterol y mantenimiento de las condiciones fisicoquímicas óptimas de las membranas tales como fluidez. Esta acción no es específica (11, 12) (Figura 5).
- b) Acciones *específicas* propias no bien determinadas aún: tal sería el caso del ácido docosa-4, 7, 10, 13, 16-pentaenoico ($22:5\omega 6$) en testículos de la rata (13, 14) o el docosa-4,7,10, 13, 16, 19-hexaenoico ($22:6\omega 3$) en cerebro y retina.

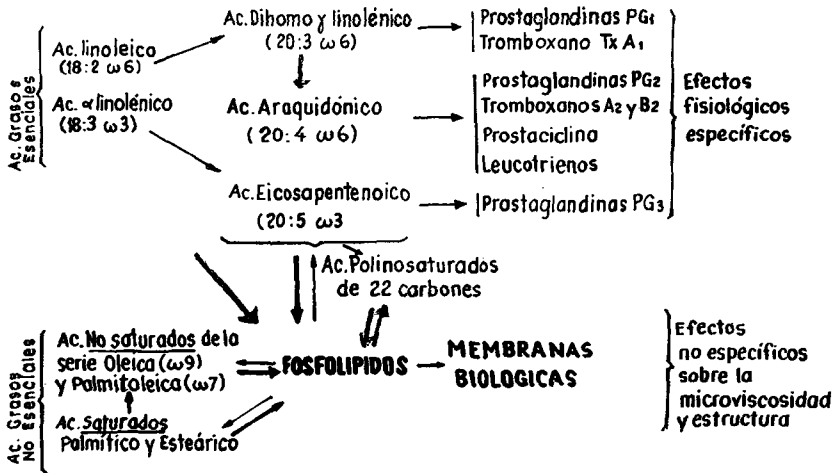


FIGURA 5

Transformaciones y funciones de los ácidos grasos esenciales. Por acción de ciclooxigenasas y lipooxidasas se convierten los ácidos de 20 carbonos en prostaglandinas, tromboxanos, prostaciclina y leucotrienos con efectos específicos. La incorporación en los fosfolípidos permite balancear la proporción de ácidos grasos saturados y no saturados y regular la microviscosidad de la membrana.

- c) *Efectos específicos por intermedio de la conversión en prostaglandinas, prostaciclina, tromboxanos y leucotrienos (15-17) (Figuras 5 y 6).*

Para interpretar cualquiera de esos mecanismos es fundamental señalar que los ácidos grasos polietilénicos se acumulan fundamentalmente en los fosfolípidos (lecitina, fosfatidil etanolamina y fosfatidil inositol). El tejido adiposo en los animales y el hombre, sin embargo, posee una importante reserva de ácido linoleico, no así de ácido α -linolénico. Los ésteres de colesterol también son ricos en ácidos polietilénicos.

En consecuencia, los fosfolípidos no sólo mantienen su fluidez apropiada por el balance adecuado de los ácidos polietilénicos y saturados que los constituyen, sino también representan un depósito de los mismos y la fuente para proveer los sustratos que requiere la síntesis de las prostaglandinas.

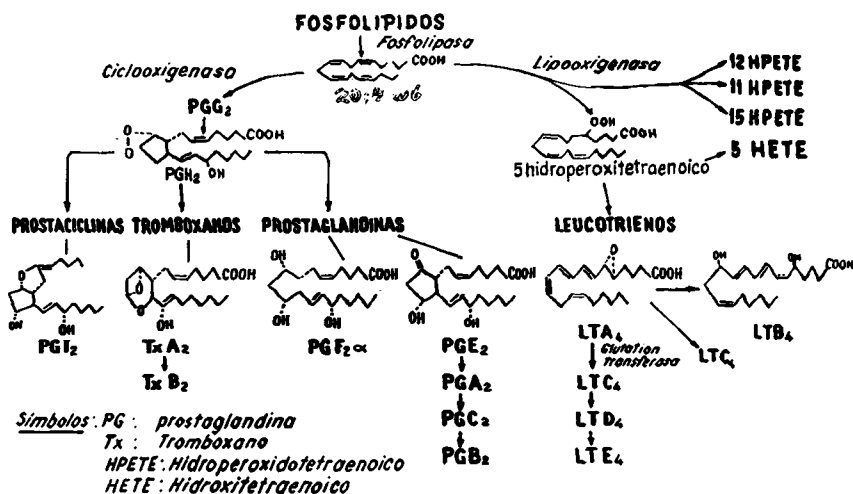


FIGURA 6

Transformación del ácido araquidónico en prostanoides por acción de ciclooxigenasas y lipooxigenasas. Los productos formados, prostaciclina, tromboxanos, prostaglandinas, y leucotrienos, tienen diferentes efectos fisiológicos

Las prostaglandinas son sintetizadas a partir de los ácidos grasos esenciales de 20 carbonos en estado libre, no de CoA derivados. Así, la primera reacción en su síntesis consiste en una reacción hidrolítica que libera los ácidos grasos polietilénicos precursores de los fosfolípidos. Esa acción es producida por las fosfolipasas.

Luego de los trabajos de Van Dorp y la escuela holandesa, se estableció (15, 16), como norma válida en ese momento, que los ácidos grasos esenciales deben su acción específica a su conversión en prostaglandinas.

Ese axioma fue postulado luego que Van Dorp y sus colegas demostraron que era posible sintetizar ácidos impares de 17, 19 y 21 carbonos polinosaturados que tenían propiedades fisiológicas similares a los ácidos naturales linoleico y araquidónico y que se transformaban todos en prostaglandinas de 21 carbonos (18-20). Las prostaglandinas naturales tienen 20 carbonos y dobles ligaduras en 2, 8, 11, 14 ó 5, 8, 11, 14, ó 5, 8, 11, 14, 17, igual que las artificiales de 21.

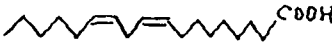

Las prostaglandinas naturales derivan de tres ácidos polietilénicos específicos: el eicosa-8, 11, 14-trienoico (o dihomogama-linolénico) y el araquidónico, ambos pertenecientes a la familia del linoleico y el eicosa-5, 8, 11, 14, 17-pentaenoico perteneciente a la familia del α -linolénico.

Las prostaglandinas que se derivan de cada ácido graso tienen efectos biológicos cualitativa y cuantitativamente diferentes. Además, existen prostaglandinas diferentes en cada uno de los tres grupos, siendo las principales las E, F y las prostaciclina. A éstas se agregan los tromboxanos y leucotrienos. Cada uno produce efectos biológicos diferentes, y la diferencia también la determina el tejido considerado. Por ejemplo, del dihomogama linolénico (20:3 ω 6) se produce una prostaglandina con propiedades anti-trombóticas. En cambio, del araquidónico (20:4 ω 6) se produce en plaquetas el tromboxano altamente trombótico, mientras que en las paredes vasculares se transforma en prostaciclina, que es antitrombótica.

*En consecuencia, resulta evidente que los diversos ácidos grasos esenciales de una misma familia no producen efectos iguales por lo que es necesario terminar con la generalización de los efectos de la carencia de ácidos grasos esenciales. En primer lugar es necesario diferenciar la carencia de linoleico de la carencia de α -linolénico. También hay que reconocer que la esencialidad de un ácido graso no está determinada exclusivamente por su conversión en prostaglandina. El descubrimiento del ácido graso columbínico permite reconocer este error (21). El ácido columbínico ha sido aislado de las semillas de *Aquilegia vulgaris* y posee una estructura de 18 C similar a la del linoleico pero con una doble ligadura trans adicional en el carbono 5 (Tabla 3). La presencia de esa doble ligadura no permite su transformación en prostaglandinas. Sin embargo, ratas alimentadas con una dieta carente de EFA a las que se administró ácido columbínico, aumentaron de peso y no presentaron las alteraciones dérmicas. En consecuencia, con ello se señala un efecto específico de ácido graso esencial que no es producido vía prostaglandina.*

TABLA 3

RELACION ENTRE ESTRUCTURA QUIMICA Y EFECTO BIOLOGICO
DE LOS ACIDOS LINOLEICO Y COLUMBINICO*

Estructura	Efecto biológico (Potencia)		Formación de prostano- ides derivados de homólogos superiores
	Peso del animal	Permeabi- dad de la piel	
 Acido linoleico	100%o	100%o	Sí
 Acido columbínico	80%o	100%o	No

* El acido columbínico no se transforma en el organismo en prostaglan-
dinas pero corrige algunos de los efectos de la carencia de ácidos grasos
esenciales.

SUMMARY

ESSENTIAL FATTY ACIDS: THEIR TRANSFORMATIONS
AND FUNCTIONS

Essential fatty acids, in animals, pertain to two different fatty acid families: the linoleic and the linolenic. These, and the non-essential families of oleic and palmitoleic are produced by action of the enzymes proper. The lack of essential fatty acids produces typical symptoms that are accompanied by fatty acid compositions, also typical, utilized with diagnostic value. The biological effects of essential fatty acids can be specific and nonspecific. The latter manifest themselves particularly in the phospholipid composition and, therefore, in the structure and fluency of the membranes. In contrast, specific essential fatty acids act in the formation of prostaglandins, prostacyclins, tromboxans and leucotriens. Each essential fatty acid produces specific effects, depending on the prostanoids formed and the tissue in question.

BIBLIOGRAFIA

1. Holman, R. T. En: **Essential Fatty Acids and Prostaglandins. Progress in Lipid Research.** Vol 20. R. T. Holman (Ed.). New York, N. Y., Pergamon Press, 1982, p. 41.
2. Brenner, R. R. **Mol. & Cell Biochem.**, **3**: 41, 1974.
3. Bernet, J. T. Jr. & H. Sprecher. **Biochem. Biophys. Acta**, **398**: 354, 1975.
4. Brenner, R. R. **Lipids**, **6**: 567, 1971.
5. Brenner, R. R., H. Garda, I. N. T. de Gómez Dumm & H. Pezzano. En: **Essential Fatty Acids and Prostaglandins. Progress in Lipid Research.** Vol. 20. R. T. Holman (Ed.). New York, N. Y., Pergamon Press, 1982, p. 315.
6. Holloway, P. W., R. O. Peluffo & S. J. Wakil. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, **12**: 300, 1963.
7. Castuma, J. C., A. Catalá & R. R. Brenner. **J. Lipid Res.**, **13**: 783, 1972.
8. Holman, R. T. **Prog. Chem. Fats Other Lipids**, **9**: 175, 1971.
9. **Report on Dietary Fats and Oils in Human Nutrition** FAO/WHO, 1977.
10. Gómez Dumm, I. N. T. de, M. J. T. de Alaniz & R. R. Brenner. (Comunicación personal).
11. Bloj, B., R. D. Morero & R. N. Farías. **J. Nutr.**, **104**: 1265, 1977.
12. Castuma, C. & R. R. Brenner. **Biochem. Biophys. Acta** (en prensa).
13. Davis, J. T. & J. G. Coniglio. **J. Biol. Chem.**, **241**: 610, 1966.
14. Ayala, S., G. Gaspar, R. R. Brenner, R. O. Peluffo & W. Kunau. **J. Lipid Res.**, **14**: 1296, 1973.
15. Van Dorp, D. A. **Acta Biol. Germ.**, **35**: 1041, 1976.
16. Van Dorp, D. A. **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, **180**: 181, 1971.
17. Ziboh, V. A. & S. L. Hsia. **J. Lipid Res.**, **13**: 458, 1972.
18. Beerthuis, R. K., D. H. Nutgeren, H. J. J. Pabon & D. A. Van Dorp. **Rac. Trav. Chem.**, **87**: 461, 1968.
19. Beerthuis, R. K., D. H. Nutgeren, H. J. J. Pabon, A. Stenhock & D. A. Van Dorp. **Rac. Trav. Chem.**, **90**: 943, 1971.
20. Schlenk, H. **Fed. Proc.**, **31**: 1430, 1972.
21. Houstmuller, U. M. T. En: **Essential Fatty Acids and Prostaglandins. Progress in Lipid Research.** Vol. 20. R. T. Holman (Ed.). New York, N. Y. Pergamon Press, 1982, p. 889.