

Actualización sobre el metabolismo de los ácidos grasos esenciales

Rodolfo Roberto Brenner

El descubrimiento de los ácidos grasos esenciales en 1929 por Burr y Burr (1) motivó el sucesivo estudio de las transformaciones bioquímicas que los mismos sufren en el organismo animal. Así se demostró que los ácidos grasos no saturados podían agruparse en familias según su estructura química y derivación en el proceso biosintético que ocurría en los animales (2). Del ácido linoleico (18:2n-6), ácido no sintetizado en los animales de novo y por ello esencial, derivan ácidos poliinsaturados por desaturaciones con formación de dobles ligaduras cis en posición divinílica respecto al carboxilo y elongaciones sucesivas y alternadas. Todos estos ácidos mantienen la posición de las dobles ligaduras originales del ácido linoleico con relación al metilo terminal a una distancia n-6 y por ello se denominó familia n-6 o w6. El ácido araquidónico (20:4n-6) para recordar, es un ácido conspicuo y fundamental de la serie n-6 (Gráfico 1). Las reacciones de desaturación de ácidos grasos son más importantes que las de elongación porque están ampliamente reguladas por diversos mecanismos y al ser más lentas que las de elongación constituyen un paso clave en la cadena. Hace tiempo reconocimos la existencia de desaturasas específicas diferentes según la posición en la que se produce la doble ligadura respecto al carboxilo (3). Se reconoció una 6 desaturasa que desatura el linoleico, 18:2 (9,12) a 18:3 (6,9,12) y una 5 desaturasa que transforma el 20:3 (8,11,14) a 20:4 (5,8,11,14). Para explicar la transformación del 22:4 (7,10,13,16) a 22:5 (4,7,10,13,16) ácido muy importante del testículo de rata se supuso en general que existía una 4 desaturasa. La existencia de la reacción directa que catalizaría esta enzima no la pudimos probar en nuestro laboratorio. Hoy día, debido a los trabajos realizados por el grupo de Sprecher (4) sobre la biosíntesis del ácido 22:6n-3 de la serie -linolénica que es similar se sabe que aparentemente la 4 desaturasa no existe y que el ácido 22:5n-6 deriva del 22:4n-6 por medio de una reacción lateral (Gráfico 2). El ácido 22:4 (7,10,13,16) es elongado a 24:4 (9,12,15,18), el que ahora es desaturado por una 6 desaturasa a 24:5 (6,9,12,15,18). Este ácido sufre un acortamiento de cadena de 2 carbonos en los peroxisomas y se produce el ácido 22:5 (4,7,10,13,16).

Una serie similar de ácidos grasos esenciales se produce a partir del ácido -linolénico (serie n-3) que conduce a formar entre otros, los ácidos eicosa-5,8,11,4,17-pentenoico (20:5n-3) y docosa-4,7,10,13,16,19-hexenoico (22:6n-3) que se encuentran en los aceites de pescados marinos y que tanta notoriedad adquirieron últimamente (Gráfico 3). Hasta hace unos años, se consideró al ácido 22:6n-3 como último componente de la serie n-3. Hoy día, en base fundamentalmente a los estudios de Aveldañó (5) se conoce que en

retina y en testículo de toro existen ácidos de 26, 28, 30, 32, 34 y 36 carbonos no saturados con 5 y 6 dobles ligaduras. Estos ácidos derivarían por elongaciones sucesivas del 22:5n-3 y 22:6n-3, respectivamente. Su función no está aún aclarada.

GRAFICO 1
 Transformación de los ácidos grasos en la familia del ácido linoleico (n-6) en rata

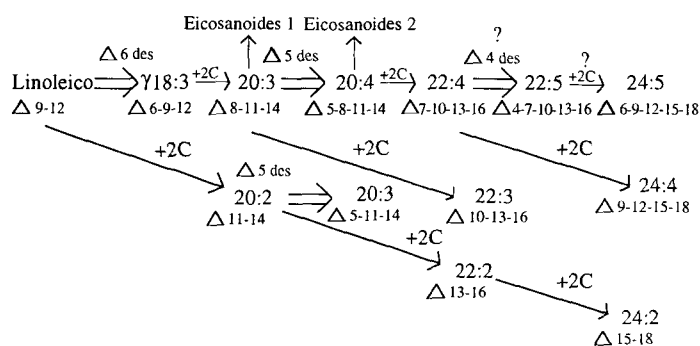


GRAFICO 2
 Ausencia de la Δ 4 desaturasa en la desaturación del araquidónico a 22:5 n-6

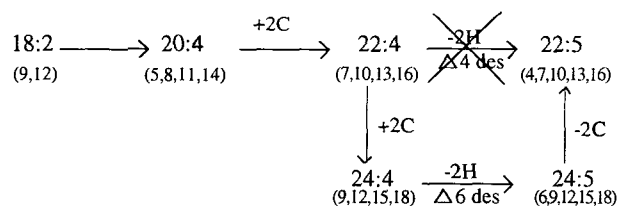
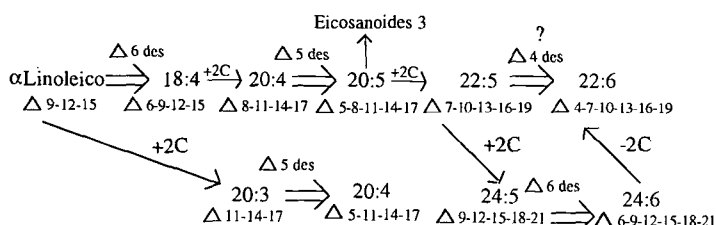


GRAFICO 3
 Serie n-3 de ácidos grasos derivados del ácido α linolenico en la rata

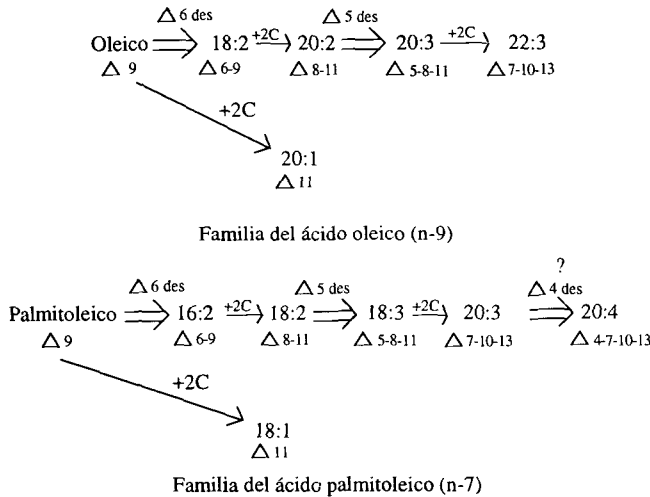


Instituto de Investigaciones Bioquímicas de La Plata (INIBIOLP), CONICET-UNLP, Facultad de Ciencias Médicas, Calles 60 y 120 (1900) La Plata, Argentina.

Las familias de ácidos grasos polinosaturados derivadas del palmitoleico (16:1n-7) y oleico (18:1n-9) no son esenciales porque pueden ser sintetizados de novo a partir del palmítico y esteárico, respectivamente por desaturación por medio de la 9 desaturasa (Gráfico 4).

GRAFICO 4

Series n-9 y n-7 de ácidos grasos derivados del ácido oleico y palmitoleico



Las reacciones de desaturación catalizadas por las 5 y 6 desaturasas así como las reacciones de elongación que se producen por agregado de malonil CoA son comunes para las diversas familias de ácidos grasos. Ello motiva la competencia de los ácidos de una familia con la otra, la que se realiza especialmente en la reacción de desaturación. Como la 6 desaturasa presenta una reactividad creciente para los ácidos oleico linoleico-linolénico (6), cuando se recibe una dieta rica en ácido linoleico, hay muy poca proporción de ácidos de la serie oleica y predomina el ácido araquidónico. Si la dieta es pobre en ácidos esenciales, aparece en los lípidos el ácido 20:3n-9 (ácido eicosa-5,8,11-trienoico) o ácido de Mead que se usa diagnósticamente como síntoma de carencia dietaria de ácidos grasos esenciales (Gráfico 5). La ingestión del ácido -linoléico desplaza a los ácidos polietilénicos de la serie linoleica y oleica, por lo cual si ella es muy elevada provoca un descenso de ácido araquidónico.

La competencia entre ácidos grasos no sólo se produce entre los ácidos oleico, linoleico y -linoléico, sino también con otros ácidos grasos y tanto para la 6 o la 5 desaturasas. Otros ácidos monoetilénicos producen efectos inhibitorios sobre la desaturación en 6 del ácido linoleico. El ácido -linoléico producto de la desaturación del linoleico en 6 es retro-inhibidor de la reacción (7). Lo mismo producen el araquidónico y el docosahexenoico. De esa manera se regula la biosíntesis total de ácidos polinosaturados de cada serie.

Todas las reacciones de desaturación de ácidos grasos son producidas por sistema similares de tres proteínas anfipáticas insertadas en la bicapa lipídica del retículo endoplásmico celular (8). Recientemente, hemos hallado que aparentemente el núcleo celular tendría actividad de 5 desaturasa. Los tres componentes del sistema desaturante son la desaturasa que contiene hierro y es sensible al cianuro y un sistema transportador de electrones de dos elementos la NADH o NADPH citocromo b5 reductasa y el citocromo b5 (Gráfico

6). La NADH citocromo b5 reductasa es una flavoproteína. Los electrones son transportados del NADH al citocromo b5 y de éste por medio de la desaturasa al oxígeno, formándose 2 moléculas de agua con esos hidrógenos y 2 hidrógenos del ácido graso.

GRAFICO 5

Efecto de la deficiencia de ácidos grasos esenciales en la biosíntesis de ácidos grasos de las series oleico (n-9) y linoleico (n-6)

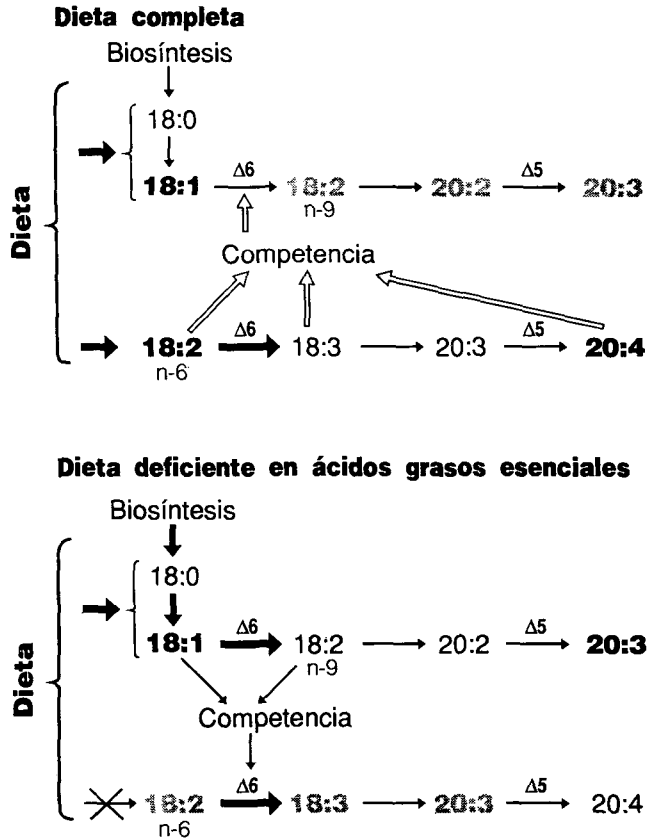
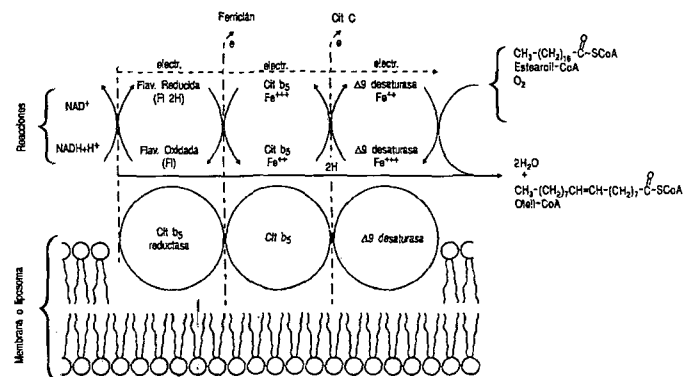


GRAFICO 6

Sistema de acoplado del transporte de electrones y las desaturasas y su ubicación en la membrana



El transporte de electrones entre la citocromo b5 reductasa y el citocromo b5 requiere que estas proteínas se muevan adecuadamente en la bicapa lipídica para acercarse y enfrentar correspondientemente sus grupos activos. Es decir, se requiere una fluidez adecuada de la bicapa lipídica. Esto lo demostramos aumentando la fluidez de los microsomas hepáticos de rata por incorporación de alcohol isoamílico o isobutílico, chequeando el aumento de fluidez por medio de la medición de la anisotropía de fluorescencia de membranas marcadas con 1,6-difenil-1,3,5-hexatrieno y observando un aumento del flujo de electrones entre la reductasa y el citocromo b5 (9).

La ingestión de 1% de colesterol en la dieta de la rata durante 21 días produce su incorporación en la membrana microsomal hepática, la rigidización de sus lípidos globales medida por fluorescencia por el método mencionado y una disminución de la actividad de las 6 y 5 desaturasas (10). Esto involucró una disminución del cociente 20:4n-6/18:2n-6 en la composición de sus fosfolípidos constitutivos y una elevación de la relación fosfatidilcolina/fosfatidiletanolamina, lo que señala que aparentemente factores nutricionales pueden modificar la fluidez de la membrana microsomal modificando a su vez la actividad de sus enzimas y su constitución molecular. La reacción señalada se invierte al eliminar el colesterol de la dieta (11).

No sólo la modificación del contenido de colesterol de la membrana microsomal puede utilizarse para modificar la actividad de las 6 y 5 desaturasas sino también variando "in vivo" la distribución de sus fosfolípidos. Así hemos disminuido el contenido de fosfatidilcolina en los microsomas de hígado de rata, administrándoles durante 21 días una dieta libre de colina e inhibiendo su síntesis a partir de la fosfatidil-etanolamina, por inyección de adenosina oxidada con periodato y cicloleucina (12). Este tratamiento produjo un descenso de la fosfatidilcolina, un aumento de la fosfatidil-serina de la relación colesterol/fosfolípido y de la rigidez de la membrana así como un descenso de la actividad de la 5 desaturasa. Correspondientemente, este descenso produce una disminución del contenido de los ácidos araquidónico y 22:6n-3 modificando la composición de los ácidos grasos poliinsaturados de la membrana.

Es interesante señalar que Leikin y Shinitzki aislaron últimamente por un método que usa presión hidrostática una fracción lipídica de la membrana microsomal de hígado de rata que contenía la 6 desaturasa. Esa enzima estaba rodeada de una fracción lipídica formada por fosfatidil-colina y colesterol en una relación molar aproximada 80:20. Lo curioso es que esa composición hacía que los lípidos estuvieran en la fase gel a la temperatura fisiológica. Este problema no puede ser explicado por el momento.

La dieta influye sobre la actividad de las 6 y 5 desaturasas. Una dieta libre de ácidos grasos esenciales aumenta la actividad de la 6 desaturasa. El ayuno durante 96 horas hace disminuir gradualmente la actividad de la 6 desaturasa y la realimentación tanto con glucosa como con proteínas la reactiva (Gráfico 7) (13). El efecto de la glucosa se produce por inducción de la secreción de insulina que está deprimida en el ayuno y esta insulina a su vez induce la biosíntesis de la desaturasa. Es necesario recordar que en el animal o humano las 6 y 5 desaturasas están disminuidas en la diabetes y la inyección de insulina induce su biosíntesis.

El incremento producido sobre la desaturasa por la glucosa en el ayuno llega a un máximo a las 6 horas y luego cae (14). Es que la glucosa en la alimentación tiene un efecto depresor sobre la desaturasa.

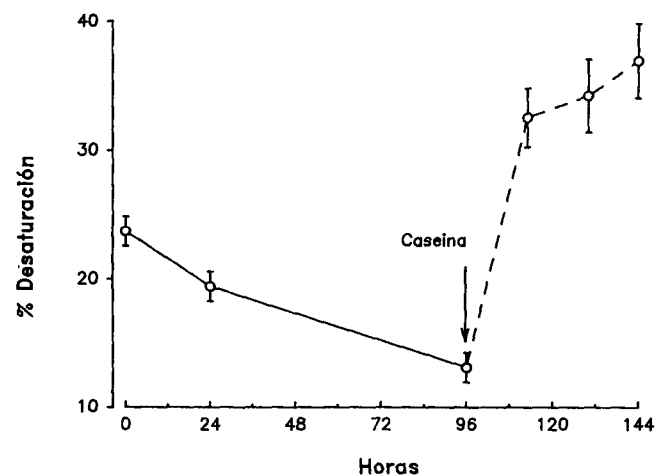
La dieta hiperproteica (>40% de las calorías) produce en 24 horas un incremento importante de la 6 desaturasa (15). Es un efecto también de inducción enzimática porque se modifica la Vmax y no el Km de la reacción y además la inyección de actinomicina D, puromicina o cicloheximida, inhibidores de la síntesis proteica inhiben el efecto.

Este efecto parece que obedece a la ingestión de proteínas en general y no a un determinado aminoácido (16). Sin embargo, la eliminación de la fenilalanina y tirosina de la dieta produce un efecto activador sobre la 6 desaturasa. Esto podría deberse a que dichos aminoácidos son precursores de la adrenalina y ésta tiene un efecto depresor sobre la desaturasa mencionada.

Al estudiar el efecto activador de la dieta hiperproteica observamos que el mismo se produce en especial sobre la rata adulta. También hay un cambio de actividad estacional disminuyendo la actividad de la 6 desaturasa en el verano (Gráfico 8) (17).

GRAFICO 7

Efecto del ayuno y realimentación proteica sobre la desaturación en Δ^6 del ácido linoleico



Un corolario aparente del efecto de la alimentación sobre la actividad de las desaturasas fue descubierto por Actis Dato y col. (18) al hallar que en la laucha y también en la rata (Gómez Dumm y col) existe un ritmo circadiano en la actividad de las 6 y 9 desaturasas (Gráfico 9). Este ritmo se corresponde con los ciclos de luz y oscuridad que por otra parte se correlacionan con los períodos de alimentación en esos roedores. El fenómeno parece deberse a una inducción enzimática dado que cuando la síntesis de proteínas es inhibida por la pre-inyección de cicloheximida se altera el ritmo de la desaturasa. Tanto la 6 como la 9 desaturasas estarían regidas por la síntesis de proteínas específicas para cada enzima.

Un aspecto muy importante del punto de vista biológico y fisiológico es el efecto de las hormonas sobre la actividad de las 6 y 5 desaturasas (19). Ambas enzimas, ha sido bien probado, tienen actividad en el organismo humano de modo que su funcionamiento y regulación tienen primordial interés en la fisiología humana especialmente por intervenir en la biosíntesis de ácidos poliinsaturados como el 20:3n-6, 20:4n-6 y 20:5n-3 que son precursores de eicosanoides (2).

De todas las hormonas estudiadas únicamente la insulina tiene una función activadora y sólo en el organismo diabético ya sea experimental o natural, animal o humano. El fenómeno se produce por inducción enzimática.

Todas las otras hormonas: la adrenalina, el glucagon, los glucocorticoides, la 11-deoxicorticosterona, la aldosterona, la testosterona, el 17-estradiol, el estriol y el ACTH tienen una acción depresora (Gráfico 10) (2,19).

GRAFICO 8

Efecto de la época del año y de una dieta hiperproteica (>40%) sobre la desaturación en $\Delta 6$ del ácido linoleico en ratas de 3 y 12 meses de edad

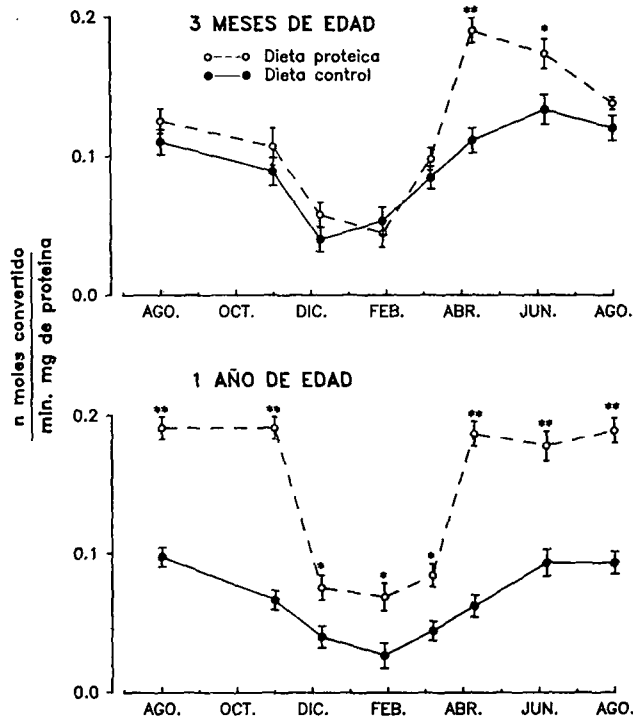


GRAFICO 9

Ritmo circadiano de la $\Delta 6$ y $\Delta 9$ desaturasa en los microsomas de hígado de laucha C₃H sometidas a ciclos de luz y oscuridad

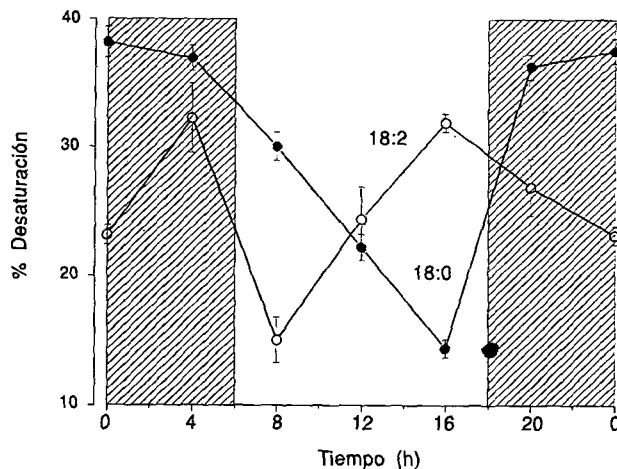
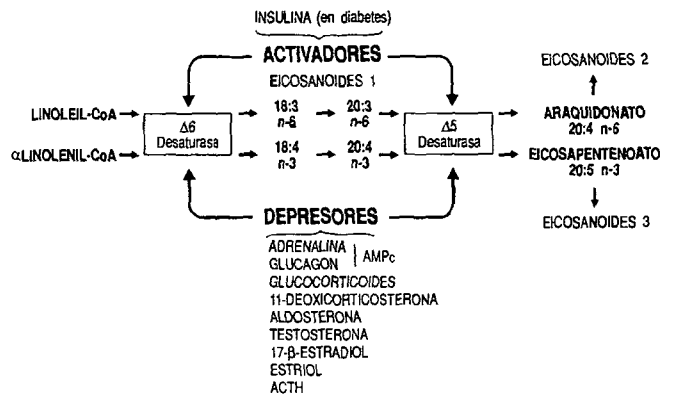


GRAFICO 10

Regulación hormonal de las $\Delta 6$ y $\Delta 5$ desaturadas en las series n-6 y n-3 en la rata



Los mecanismos de acción de estas hormonas difieren entre sí y su efecto no se produce sólo en el hígado sino en otros órganos como testículo y adrenales como se probó en nuestros laboratorios. La adrenalina y el glucagon aparentemente producen su efecto depresor por medio de la producción de AMP cíclico mientras los glucocorticoides tanto naturales como sintéticos producen su acción depresora por un mecanismo genómico. La ACTH como se probó en células en cultivo tiene su acción directamente tanto en adrenales como en el hígado.

La modificación de la actividad de las 6 y 5 desaturasas tiene efectos fisiológicos muy importantes como se señala anteriormente al modificar la síntesis y las proporciones de los ácidos 20:3n-6, 20:4n-6 y 20:5n-3. Estos ácidos dan origen a través de oxidaciones intermediadas por ciclooxigenasas y lipoxigenasas a diferentes series de eicosanoides con distintos efectos fisiológicos.

No nos referiremos a estas reacciones que merecen un capítulo especial por su importancia.

REFERENCIAS

- Burr GO & MM Burr. A new deficiency disease produced by rigid exclusion of fat from the diet. *J Biol Chem* 82: 345-367, 1929.
- Brenner RR. Los ácidos grasos esenciales y sus funciones. *Acta Bioquím Clin Latinoam.*, 27, 5-38, 1993.
- Ninno RE, MAP de Torrenco, JC Castuma & RR Brenner. Specificity of 5 and 6-fatty acid desaturases in rat and fish. *Biochim. Biophys. Acta* 306: 124-133, 1974.
- Voss A, M Reinhart, S Sankarappa & H Sprecher. The metabolism of 7,10,13,16,19-docosapentaenoic acid to 4,7,10,13,16,19-docosahexaenoic acid in rat liver is independent of 4-desaturase. *J Biol Chem* 266: 19995-20000, 1991.
- Aveldaño MI & H Sprecher. Very long chain (C₂₄ to C₃₆) polyenoic fatty acids of the n-3 and n-6 series in dipolyunsaturated phosphatidylcholines from bovine retina. *J Biol Chem* 262: 1180-1186, 1987.
- Brenner RR & RO Peluffo. Effect of saturated and unsaturated fatty acids on the desaturation in vitro of palmitic, stearic, oleic, linoleic and linolenic acids. *J Biol Chem* 241: 5213-5219, 1966.
- Brenner RR, RO Peluffo, AM Nervi & ME De Tomás. Competitive effect -of- and Y-linolenyl-CoA and arachidonyl-CoA in linoleyl-CoA desaturation to Y-linolenyl-CoA. *Biochim. Biophys. Acta* 176: 420-422, 1969.

8. Brenner RR. Desaturación de los ácidos grasos y su significación en el metabolismo animal. En: *Bioquímica y Biología Molecular. Temas de Actualidad para Graduados*. S Ochoa, LF Leloir, J Oro, A Sols (Eds.) Madrid, España, Salvat Editores S.A., 1986, p. 145-153.
9. Garda HA & RR Brenner. Short chain aliphatic alcohols increase rat liver microsomal membrane fluidity and effect the activities of some microsomal membrane-bound enzymes. *Biochim. Biophys. Acta* 769: 160-170, 1984.
10. Leikin AI & RR Brenner. Cholesterol-induced microsomal changes modulate desaturase activities. *Biochim. Biophys. Acta* 922:3, 1987.
11. Leikin AI & RR Brenner. In vivo cholesterol removal from liver microsomes induces changes in fatty acid desaturase activities. *Biochim. Biophys. Acta* 963: 311-319, 1988.
12. Leikin AI & RR Brenner. In vivo phospholipid modification induces changes in microsomal 5 desaturase activity. *Biochim. Biophys. Acta* 1165: 189-193, 1992.
13. Brenner RR, RO Peluffo, OF Mercuri & MA Restelli. Effect of arachidonic acid in the alloxan-diabetic rat. *Am J Physiol*, 215: 63-70, 1968.
14. Gómez Dumm INT de, MJT de Alaniz & RR Brenner. Effect of diet on linoleic acid desaturation and on some enzymes of carbohydrate metabolism. *J Lipid Res*, 11: 96-101, 1970.
15. Peluffo RO, INT de Gómez Dumm, MJT.de Alaniz & RR Brenner. Effect of protein and insulin on linoleic acid desaturation of normal and diabetic rats. *J Nutr*, 101: 1075-1083, 1971.
16. Peluffo RO, AM Nervi, MS González & RR Brenner. Effect of different aminoacid diets on 5, 6 and 9 desaturases. *Lipids* 19: 154-157, 1984.
17. Peluffo RO & RR Brenner. Influence of dietary protein on 6- and 9-desaturation of fatty acids in rats of different ages and in different seasons. *J Nutr* 104: 894-900, 1974.
18. Actis Dato SM, A Catalá & RR Brenner. Circadian rhythm of fatty acid desaturation in mouse liver. *Lipids*, 8: 1-6, 1973.
19. Brenner RR. Endocrine control of fatty acid desaturation. *Biochem Soc Transac.* 18: 773-775, 1990.