

LOS LIPIDOS Y SU PAPEL EN LA REGULACION METABOLICA

Revisión

— **Dra. Elena Ryder.**

Instituto de Investigación Clínica.
Apartado 1151.
Universidad del Zulia.
Maracaibo, Venezuela.

FUNCION Y BIOSINTESIS

Los lípidos son componentes esenciales de las estructuras celulares; sin embargo, su principal función es la de servir de fuente de energía. Cuando la cantidad de calorías derivadas de los alimentos ingeridos excede a la de su utilización, el organismo es capaz de acumularlas en forma de grasa; la cual se deposita en grandes cantidades, de tal forma, que puede ser rápidamente movilizada y degradada cuando la célula demande energía.

Tanto el hígado como el tejido adiposo son capaces de sintetizar triglicéridos. Sin embargo, solo el hígado es capaz de liberarlos a la corriente sanguínea como tales, formando parte de las lipoproteínas plasmáticas. Las células adiposas liberan ácidos grasos no esterificados (unidos a la albúmina plasmática), después que los triglicéridos se hidrolizan. En esa forma son transportados del tejido adiposo, a través de la corriente sanguínea, al hígado y otras partes del organismo⁶.

La compleja interrelación entre los lípidos del plasma, del tejido adiposo e hígado, exigen la existencia de un mecanismo fino que controle el depósito y utilización de estos compuestos de alta energía²³.

En los animales, los ácidos grasos son originados directamente a partir de la grasa de la dieta o son sintetizados de alimentos no grasos, especialmente carbohidratos. Una excepción es el ácido linoleico, el cual no puede ser sintetizado por los tejidos animales, y así, tal como una vitamina, debe ser un constituyente esencial de la dieta⁶.

La síntesis "de novo" de los ácidos grasos, a partir de glucosa, debe ser complementaria al variable suplemento de ácidos

grasos exógenos. En general, mientras más grasa haya en la dieta, más lenta es la velocidad de síntesis de los ácidos grasos en el hígado y células adiposas. Una dieta sin grasa, por otro lado, permite que la vía metabólica trabaje a toda velocidad. Así, los ácidos grasos tienden a inhibir su propia formación.

Los pasos químicos que sigue la formación de ácidos grasos en la célula, han sido aclarados sólo recientemente. Desde comienzos de siglo, Knoop había descrito la degradación de los ácidos grasos por la conocida beta oxidación. Se necesitaba CoA, ATP, y el elemento final era un residuo de dos carbonos, el acetil CoA. Al principio se pensó que, siendo el acetil CoA el elemento inicial clave para la biosíntesis de los ácidos grasos, ésta equivalía a un mecanismo inverso de la oxidación. Sin embargo, experimentalmente esto no pudo ser demostrado. Al incubarse "in vitro" acetato- ^{14}C , en presencia de varias enzimas purificadas del sistema de oxidación y cofactores, sólo se obtuvo incorporación del acetato en ácidos grasos de cadena muy corta. Actualmente se sabe, que existen grandes diferencias entre degradación y biosíntesis. La primera y fundamental es su ubicación en compartimientos celulares diferentes. La oxidación es un proceso mitocondrial, mientras que la biosíntesis es eminentemente extramitocondrial.

Los hallazgos importantes que contribuyeron a dilucidar el proceso de biosíntesis fueron ⁶: a) se encontró que el sistema necesitaba CO_2 , aunque éste nunca apareció al final ⁷; b) se formuló la importancia de ciertos cofactores como el ATP, como fuente de energía, el NADPH como potencial reductor ⁶, y el citrato como activador ³; c) el principal ácido graso obtenido fue el palmítico ²⁴; y d) una de las enzimas purificadas del sistema contenía biotina, lo que se demostró por estudios de inhibición con avidina ³¹.

Usando la energía liberada de la escisión del ATP a ADP y Pi, el acetil CoA es carboxilado a malonil CoA, el cual viene a representar el primer intermediario en la biosíntesis de los ácidos grasos ³⁰. Esta carboxilación se compone realmente de dos reacciones parciales. El CO_2 tiene primero que ser activado, uniéndose a la biotina (del grupo de las vitaminas B), que es la coenzima de la acetil CoA carboxilasa, que cataliza esta reacción. Una vez activado, se produce su transferencia al acetil CoA para formar malonil CoA. Este malonil CoA se condensará con otra molécula de acetil CoA y se seguirán una serie de reacciones, similares a

una inversión del proceso oxidativo²⁹, catalizadas por el complejo enzimático conocido como sintetasa de ácidos grasos. Todas estas reacciones se llevan a cabo estando los intermediarios unidos, en forma covalente, con grupos tiales de una proteína conocida como "proteína transportadora de radicales acilos" (PTA). Como producto final se obtendrá el ácido palmítico, el cual será activado como palmitil CoA para unirse al glicerofosfato y formar los triglicéridos (Fig. 1).

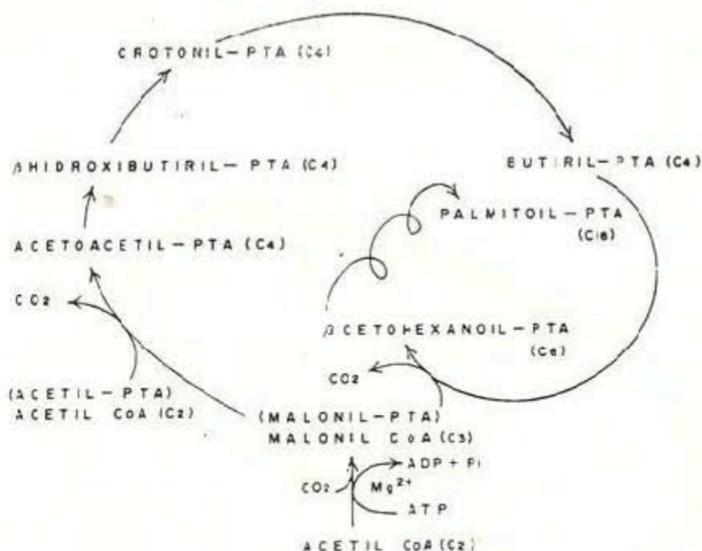


Fig. 1.

El complejo de sintetasa de ácidos grasos está formado por siete enzimas diferentes, unidas por enlaces relativamente fuertes. Es lo que se conoce como complejos multienzimáticos, de los cuales existen varios ejemplos: el sistema mitocondrial del transporte de electrones, la conocida como dehidrogenasa pirúvica, y la sintetasa de ácidos grasos. Se entenderá fácilmente, que estando varias enzimas formando un grupo compacto y localizado en un compartimiento celular, será mucho más fácil ejercer su función. En el caso de las sintetosas de levadura¹⁰ y de origen animal^{4, 10, 20}, las enzimas están fuertemente unidas, y aún no se ha

logrado separar las unidades enzimáticamente activas. En bacterias, como *E. coli*¹⁹, sí se han aislado los diferentes componentes.

Ahora bien, la principal fuente de acetil CoA es la oxidación del piruvato, pero éste es un proceso mitocondrial. La presencia de acetil CoA fuera de la mitocondria puede explicarse por cuatro vías^{2, 15}: 1) transporte de citrato, seguido de su escisión a acetil CoA y oxalacetato; 2) transporte del acetato libre, seguido de su activación; 3) transporte de acetil CoA y 4) transporte como acetil carnitina, seguido de su conversión a acetil CoA. El resultado experimental favorece la vía del citrato como mayor fuente de acetil CoA extramitocondrial^{2, 27} (Fig. 2).

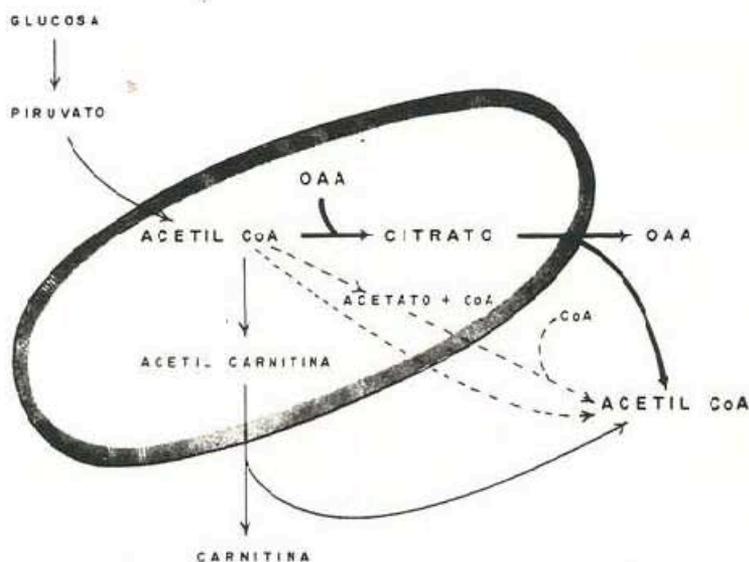


Fig. 2.

Aunque la enzima que cataliza la escisión del citrato no se considera como de la secuencia en la biosíntesis de lípidos, se ha observado que su actividad corre paralela a la de las enzimas responsables de la biosíntesis. En ratas sometidas a ayuno¹⁴ o diabéticas¹⁵, donde se observa una depresión de la biosíntesis lipídica, la actividad de la enzima responsable de la escisión del citrato, la citrato liasa, está también disminuida; y sube al iniciarse la realimentación normal o rica en carbohidratos¹⁴ o con la administración de insulina¹⁵.

MECANISMOS DE REGULACION

Varios laboratorios han encontrado que los ácidos grasos de cadena larga^{17, 34} o sus ésteres CoA²², inhiben la carboxilasa; la cual se considera como la enzima marcapaso de la biosíntesis y por lo tanto sujeta a regulación. O sea, que los productos en este sistema tienden a deprimir su propia producción, manteniendo una regulación constante de la formación de ácidos grasos por la célula. Esta regulación ejercida sobre la carboxilasa, cae en el terreno del efecto alostérico²¹. En las enzimas regulatorias, existen dos sitios receptores diferentes. Uno, el sitio activo, que fija el sustrato y es responsable de la actividad catalítica de la proteína. El otro sitio, conocido como sitio alostérico, fija otro compuesto no relacionado estructuralmente con el sustrato, que es el efector alostérico. Este puede ser positivo o negativo. La fijación de este efector alostérico modificará el sitio activo en forma tal, que aumente o disminuya la velocidad de la reacción enzimática.

El citrato y el isocitrato son potentes activadores de la carboxilasa. Producen una modificación estructural que se traduce en aumento de su actividad catalítica. En presencia del citrato, la enzima pasa de una unidad pequeña, de peso molecular 400.000 e inactiva; a un largo filamento compuesto por varias de estas unidades, de peso molecular aproximado de 4-8 millones y enzimáticamente activa^{8, 9}. Esta modificación estructural produce una alteración a nivel del centro activo, que hace que el enlace del CO₂ con la biotina se labilice; facilitando su transferencia al sustrato, el acetyl CoA²⁶.

DIABETES Y AYUNO

En los casos de disminución de la biosíntesis lipídica se observa, concomitantemente, una inhibición de la glicólisis y un aumento de la gluconeogénesis. En el caso del ayuno, la baja concentración de glucosa, y en el caso de la diabetes, su falta de utilización, hacen que no se produzca suficiente citrato; material que al entrar en el ciclo de Krebs para su oxidación, origina energía. Por lo tanto, el organismo debe echar mano de los lípidos de depósito para buscar, a través de su oxidación, energía. Las hor-

monas lipolíticas actúan sobre el tejido adiposo liberando **ácidos grasos**, los cuales aumentarán desproporcionadamente en la sangre, mientras que los triglicéridos tisulares estarán disminuidos por su poca síntesis.

Hemos mencionado que varios laboratorios encontraron que los ácidos grasos libres (o sus ésteres CoA) ^{17, 22, 34} inhiben la actividad de la carboxilasa, enzima reguladora de la biosíntesis de los lípidos, lo que explicaría esta disminución de la biosíntesis. Además, se ha encontrado que inhiben la sintetasa de los ácidos grasos ²⁸, la enzima citrato sintasa ^{28, 33} y varias enzimas glicolíticas ³² (Fig. 3).

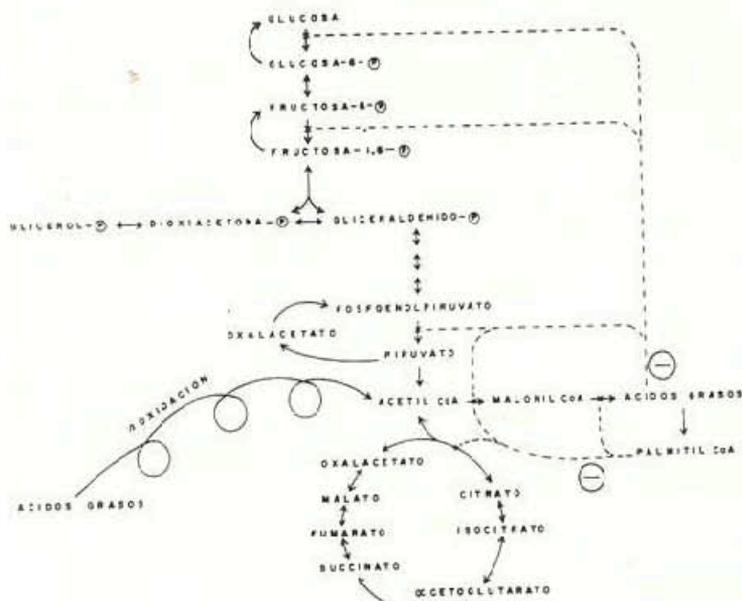


Fig. 3.

La gran cantidad de ácidos grasos disponibles para oxidación, la inhibición de la carboxilasa y de la citrato sintasa, llevan a un acúmulo de acetil CoA, que representa el precursor de los cuerpos cetónicos. Este acetil CoA acumulado en la mitocondria, estimula la gluconeogénesis por ser un activador de la carboxilasa pirúvica ¹². Como no puede salir de la mitocondria, debido

a la inhibición de la enzima que escinde el citrato y de la citrato sintasa³³, y por la caída del nivel de oxalacetato³³, toma la vía de la producción de acetoacetil CoA. Este compuesto pasará a hidroximetilglutaril CoA, el cual finalmente se descompone en acetoacetato y acetil CoA. El acetoacetato es el precursor de los cuerpos cetónicos: la acetona y el betahidroxibutírico.

Efectivamente, en los estados severos de la diabetes se observa un aumento neto de la gluconeogénesis a partir de aminoácidos y glicerol, ya que el cuerpo necesita mucha glucosa para poder mantener en la sangre, a pesar de las grandes pérdidas urinarias, una concentración suficiente de este compuesto, para ser utilizado en ausencia de insulina¹⁶.

El dicho de Rosenfeld²⁵, que las grasas y cuerpos cetónicos se queman en el fuego de los carbohidratos, ya no es válido. Es mejor decir que es la síntesis de los carbohidratos, lo que previene la combustión de los cuerpos cetónicos, ya que el catalizador que se necesita para su combustión, el oxalacetato, sirve de precursor inmediato para la formación de carbohidratos. Es la excesiva demanda de carbohidratos lo que causa la acumulación de los cuerpos cetónicos.

REALIMENTACION NORMAL O CON DIETA SIN GRASA

Contrario a lo que sucede en el ayuno, los animales bien alimentados o que reciben una dieta sin grasa, después de un período de ayuno, muestran una enorme capacidad de síntesis de grasa⁶. Hay un aumento de los triglicéridos hepáticos, que son los precursores de los plasmáticos.

Bajo estas condiciones de buena alimentación, o rica en carbohidrato-pobre en grasa, hay un aporte de glucosa que servirá como proveedor de carbonos para la síntesis de ácidos grasos y triglicéridos. Al subir la glucosa, se estimula la liberación de insulina en el caso del ayuno (o con su administración en caso de diabetes), la cual facilita la utilización de la glucosa por los tejidos; eliminando el flujo de ácidos grasos del tejido adiposo como fuente de energía. La glucosa, además, da al esqueleto glicerol para la formación de los triglicéridos, en forma de glicerofosfato, que es un ávido receptor de los ácidos grasos.

Todos estos factores disminuyen la concentración de ácidos grasos libres y ésteres CoA (aunque el total de ácidos grasos esterificados al glicerol sube), que son inhibidores de la síntesis. La insulina eleva la actividad de la citratoliasa, lo cual se cree sea debido a un efecto directo del glicerofosfato que se está formando⁴. Se metabolizará así, el acetil CoA, y este compuesto ya no estará disponible para la producción de cuerpos cetónicos.

Sin embargo, con estas dietas pobres en grasa, se observa una deficiencia de ácido linoleico y la acumulación de palmítico, palmítico y oleico, en los lípidos hepáticos; lo que influye notablemente en la naturaleza físicoquímica de los lípidos estructurales y circulantes¹. El hinchamiento de las mitocondrias hepáticas, la sensibilidad del tejido adiposo a la insulina, y el anormal equilibrio de los lípidos circulantes con el endotelio vascular, que se observa en animales alimentados con dieta pobre en grasa, puede ser el efecto directo de las propiedades alteradas de las lipoproteínas plasmáticas y tisulares¹.

OBESIDAD

En los casos de obesidad estudiados, en ratones con característica genética recesiva de obesidad (y a la vez hiperglicémicos), se ha encontrado que la síntesis de ácidos grasos en el hígado, a partir de glucosa, es de 5-10 veces más alta que en los normales. Estudiando las diferentes enzimas que intervienen en dicha biosíntesis, Kornacker y Lowenstein¹³ encontraron niveles de citratoliasa tres veces mayores y Chang y col.⁵, el mismo aumento en carboxilasa y sintetasa; por lo que se puede concluir que la elevación en la síntesis es debida a un aumento coordinado de las principales enzimas de la vía metabólica.

Se ha encontrado también, un defecto en la movilización de la grasa; por lo que parece que lipogénesis aumentada y lipólisis disminuida, están envueltas en la etiología de esta obesidad genética del ratón. Sin embargo, la causa primaria no es aún conocida. En estos animales hay una elevada síntesis grasa en el hígado, a pesar de la gran acumulación. En los tejidos extrahepáticos, la acumulación de grasa disminuye el consumo periférico de la glucosa y ésta puede ser una causa importante de la hiperglicemia que acompaña la obesidad. Jansen y col.¹¹ sugieren,

que un mecanismo similar puede operar en aquellos casos de diabetes que aparecen en la edad madura en los humanos.

Krebs¹⁶ señala que: desorden metabólico, desequilibrio hormonal y desorden nutricional, no son diferentes tipos de anormalidad. Son términos que denotan diferentes aspectos de la misma situación compleja. Los desórdenes metabólicos y aquellos estados nutricionales que provienen de una inadecuada adaptación a una dieta son, en último término, debido al mal funcionamiento de ciertas enzimas. Y ya que el control de la actividad enzimática está regido parcialmente por las hormonas, un desequilibrio hormonal puede causar un desequilibrio enzimático. De allí un desorden metabólico.

SUMMARY

A review is made on the basic functions of the lipids, mainly as energy fuel. The steps of the "de novo" biosynthesis are reviewed, making considerations about the sequency of reactions leading to long chain fatty acids, and the presence of extramitochondrial acetyl CoA, key compound for the biosynthesis. The regulation exerted by final products, long chain fatty acids or their acyl CoA esters as inhibitors, and citrate as activator, is localized at the carboxylation step. The mechanism of ketosis is discussed and some enzymatic patterns in different metabolic states like diabetes, starvation and obesity are described.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1 — ALLMAN, P. W.; HUBBARD, D. D.; GIBSON, D. M. "Fatty acid synthesis during fat-free refeeding of starved rats". *J. Lipid Res.* 6: 63. 1965.
- 2 — BARTLEY, J.; ABRAHAM, S.; CHAIKOFF, I. L. "Concerning the form in which acetyl units produced in mitochondria and transferred to the site of "de novo" fatty acid synthesis in the cell". *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 19: 770. 1965.
- 3 — BRADY, R. O.; GURIN, I. "Biosynthesis of fatty acids by cell-free or water-soluble enzyme systems". *J. Biol. Chem.* 199: 421. 1952.

- 4 — BRESSLER, R.; WAKIL, S. J. "Studies on the mechanism of fatty acid synthesis. IX. The conversion of malonyl coenzyme A to long chain fatty acids". *J. Biol. Chem.* 236: 1543. 1961.
- 5 — CHANG, H. C.; SEIDMAN, I.; TEEBOR, G.; LANE, M. D. "Liver acetyl CoA carboxylase and fatty acid synthetase: relative activities in the normal state and in hereditary obesity". *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 28: 682. 1967.
- 6 — GIBSON, D. M. "The biosynthesis of fatty acids". *J. Chem. Educ.* 42: 236. 1965.
- 7 — GIBSON, D. M.; TITCHENER, E. B.; WAKIL, S. J. "Studies on the mechanism of fatty acid synthesis. V. Bicarbonate requirement for the synthesis of long chain fatty acids". *Biochim. Biophys. Acta.* 30: 376. 1958.
- 8 — GREGOLIN, C.; RYDER, E.; KLEINSCHMIDT, A. K.; WARNER, R. C.; LANE, M. D. "Molecular characteristics of liver acetyl CoA carboxylase". *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 56: 148. 1965.
- 9 — GREGOLIN, C.; RYDER, E.; WARNER, R. C.; KLEINSCHMIDT, A. K.; LANE, M. D. "Liver acetyl CoA carboxylase: the dissociation reassociation process and its relation to catalytic activity". *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 56: 1751. 1966.
- 10 — HSU, R. Y.; WASSON, G.; PORTER, J. W. "Purification and properties of the fatty acid synthetase of pigeon liver". *J. Biol. Chem.* 240: 3736. 1965.
- 11 — JANSEN, G. R.; ZANETTI, M. E.; HUTCHISON, C. F. "Studies on lipogenesis in vivo. Fatty acid and cholesterol synthesis in hyperglycaemic-obese mice". *Biochem. J.* 102: 870. 1967.
- 12 — KEECH, D. B.; UTTER, M. F. "Pyruvate carboxylase. III. Properties". *J. Biol. Chem.* 238: 2609. 1963.
- 13 — KORNACKER, M. S.; LOWENSTEIN, J. M. "Citrate cleavage and acetate activation in livers of normal and diabetic rats". *Biochim. Biophys. Acta.* 84: 490. 1964.
- 14 — KORNACKER, M. S.; LOWENSTEIN, J. M. "Citrate and the conversion of carbohydrate into fat. The activities of citrate-cleavage enzyme and acetate thiokinase in livers of starved and re-fed rats". *Biochem. J.* 94: 209. 1965.
- 15 — KORNACKER, M. S.; LOWENSTEIN, J. M. "Citrate and the conversion of carbohydrate into fat. Activities of citrate-cleavage enzyme and acetate thiokinase in livers of normal and diabetic rats". *Biochem. J.* 95: 832. 1965.
- 16 — KREBS, H. A. "The regulation of the release of ketone bodies by the liver". *Advances Enzym. Regulat.* 4: 339. 1966.
- 17 — LEVY, H. R. "Inhibition of mammary gland acetyl CoA carboxylase by fatty acids". *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 13: 237. 1963.
- 18 — LYNEN, F. "Biosynthesis of saturated fatty acids". *Fed. Proc.* 20: 941. 1961.
- 19 — MAJERUS, P. W.; ALBERTS, A. W.; VAGELOS, P. R. "The acyl carrier protein of fatty acid synthesis: purification, phy-

- sical properties, and substrate binding site'. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 51: 1231. 1964.
- 20 — MARTIN, D. B.; HORNING, M. G.; VAGELOS, P. R. "Fatty acid synthesis in adipose tissue. I. Purification and properties of a long chain fatty acid-synthetizing system". J. Biol. Chem. 236: 663. 1961.
 - 21 — MONOD, J.; WYMAN, J.; CHANGEUX, J. P. "On the nature of allosteric transitions: a plausible model". J. Mol. Biol. 12: 88. 1965.
 - 22 — NUMA, S.; BORTZ, W.; LYNEN, F. "Regulation of fatty acid synthesis at the acetyl CoA carboxylation step". Advances Enzym. Regulat. 3: 407. 1965.
 - 23 — OLLSON, J. A. "Lipid Metabolism". Ann. Rev. Biochem. 35: 559. 1966.
 - 24 — PORTER, J. W.; TIETZ, A. "Studies on the mechanism of fatty acid synthesis. III Products of enzymic synthesis of fatty acid". Biochim. Biophys. Acta. 25: 41. 1957.
 - 25 — ROSENFELD, G. "Über die Entstehung des Acetons". Deutsch. Med. Wschr. 11: 683. 1885.
 - 26 — RYDER, E.; GREGOLIN, C.; CHANG, H. C.; LANE M. D. "Liver acetyl CoA carboxylase: insight into the mechanism of activation by tricarboxylic acids and acetyl CoA". Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 57: 1455. 1967.
 - 27 — SRERE, P.; BHADURI, A. "Incorporation of radioactive citrate into fatty acids". Biochim. Biophys. Acta. 59: 487. 1962.
 - 28 — TUBBS, P. K.; GARLAND, P. B. "Variations in tissue contents of CoA thioesters and possible metabolic implications". Biochem. J. 93: 550. 1964.
 - 29 — VAGELOS, P. R. "Lipid metabolism". Ann. Rev. Biochem. 33: 139. 1964.
 - 30 — WAKIL, S. J. "A malonic acid derivative as an intermediate in fatty acid synthesis". J. Amer. Chem. Soc. 80: 6465. 1958.
 - 31 — WAKIL, S. J.; GIBSON, D. M. "Studies on the mechanism of fatty acid synthesis. VIII. Participation of protein - bound biotin in the biosynthesis of fatty acids". Biochim. Biophys. Acta 41: 122. 1960.
 - 32 — WEBER, G.; HIRD CONVERY, H. J.; LEA, M. A.; STAMM, N. B. "Feedback inhibition of key glycolytic enzymes in liver. Action of free fatty acids". Science. 154: 1357. 1966.
 - 33 — WIELAND, O.; WEISS, L.; EGGER-NEUFELDT, I. "Enzymatic regulation of liver acetyl CoA metabolism in relation to ketogenesis". Advances Enzym. Regulat. 2: 85. 1964.
 - 34 — YUGARI, Y.; MATSUDA, T.; SUDA, M. "Control of fatty acid synthesis by long chain fatty acids in rat liver". Resúmenes del VI Congreso Internacional de Bioquímica. Pág. 602. New York. 1964.
-

“El estudioso habla en público, medita en la soledad, lee y escucha... Anda por el mundo sin pompa ni terror, y no es conocido ni valorado, excepto por otros como él”.

Samuel Johnson