

## CAPITULO II

### BIOQUIMICA GENERAL DE GLICERIDOS NEUTROS. ACIDOS GRASOS, FOSFOLIPIDOS Y CUERPOS CETONICOS

#### 1. INTRODUCCION

Durante muchos años los lípidos de los distintos tejidos se han considerado como elementos de reserva calorigénica. Esta idea no sorprende si consideramos que los lípidos del organismo constituyen aproximadamente un 12% del peso corporal. Si tenemos en cuenta que cada gramo de grasa suministra 9,3 calorías, es decir, más del doble que 1 g. de hidrato de carbono o de proteínas por cada Kg. de peso corporal, disponemos de 1.100 calorías en forma de grasas.

Los lípidos no constituyen, sin embargo, un material estático para nuestro organismo, que se moviliza exclusivamente cuando hay una disminución de la ingesta calórica. En 1935, SCHOENHEINER y RITTENBERG administraron a ratones mantenidos en equilibrio calórico ácidos grasos radioactivos, demostrando que a los cuatro días del tratamiento una gran proporción de las reservas grasas de estos animales se había marcado con radioactividad. Puesto que la masa total de la grasa permaneció constante, estos autores concluyeron que el material radioactivo ha reemplazado las grasas que se han movilizado durante el tiempo de la experiencia. Esta demostración del estado dinámico de las grasas es la base fundamental de nuestro conocimiento actual del metabolismo lipídico.

El mantenimiento de la homeostasis se logra a expensas de un continuo intercambio metabólico, en el que los primeros sustratos son las sustancias alimenticias y los últimos productos los materiales de desecho. Los lípidos participan de tal forma en este sistema abierto y dinámico, que la mayor parte de los hidratos de carbono de la dieta se transforman a grasas antes

de que sean utilizados como fuentes energéticas. De hecho, sabemos que en determinados órganos y tejidos las grasas son utilizadas como carburantes metabólicos de preferencia.

A pesar de esta dinámica participación de las grasas en el metabolismo del organismo, hemos de reconocer que la cantidad imprescindible de grasas en la dieta es extremadamente pequeña, ya que como fuente energética pueden ser completamente sustituidas por los hidratos de carbono y las proteínas. Es imprescindible, sin embargo, la ingesta continuada de un mínimo de grasas que aporten ciertos ácidos grasos poli-insaturados (ácidos grasos esenciales) y las vitaminas liposolubles. Además de participar como transportadores de estos compuestos, las grasas se requieren para facilitar la absorción gastro-intestinal de los mismos.

Entre los lípidos del organismo que tienen importancia metabólica podríamos incluir los glicéridos neutros, fosfolípidos y esteroides, así como los productos de sus respectivos metabolismos, tales como ácidos grasos de cadena larga (ácidos grasos libres), glicerol y cuerpos cetónicos. En este capítulo dedicaremos especial atención a la bioquímica de aquellos lípidos que juegan un papel más dinámico en el metabolismo general de todo el organismo, y que con mayor actividad se interrelacionan con los metabolismos de hidratos de carbono y proteínas, participando directamente en el mantenimiento de la homeostasis metabólica del individuo. Estos son los glicéridos neutros (en especial los triglicéridos) y sus derivados, glicerol, ácidos grasos y cuerpos cetónicos.

## 2. ABSORCIÓN INTESTINAL DE LOS GLICERIDOS

### *Consideraciones generales.*

Los lípidos de la dieta están generalmente constituidos por triglicéridos, fosfolípidos, colesterol y ésteres de colesterol. De los lípidos que se encuentran en el intestino delgado, solamente los triglicéridos proceden exclusivamente de la dieta, ya que gran parte de los fosfolípidos y colesterol intestinales proceden de la bilis, cuyo contenido en estos compuestos es alto, mientras que contiene solamente cantidades traza de triglicéridos (PHILLIPS, 1960).

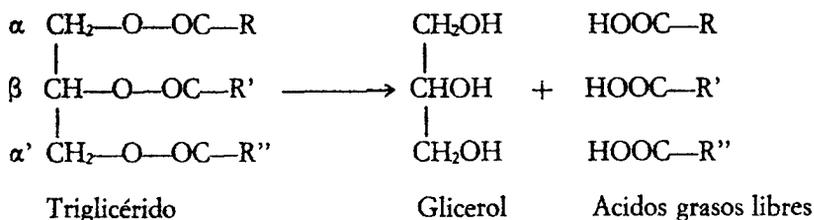
Aunque aquí vamos a analizar con detenimiento la absorción intestinal de los glicéridos, es conveniente tener en cuenta que este proceso no se realiza de una forma selectiva e independiente. Así, por ejemplo, la alimentación con fosfolípidos produce un aumento en la concentración de glicéridos neutros en los lípidos linfáticos, como resultado de una hidrólisis de los fosfolípidos en el proceso de la absorción y una transferencia de los ácidos grasos de los fosfolípidos a los glicéridos neutros. (HÜBSCHER, 1970).

La absorción intestinal del colesterol es activada por algunos glicéridos y ácidos grasos libres (VAHOUNY y col. y PINTER y col.). Este fenómeno parece estar relacionado con la solubilidad del colesterol en los lípidos de la dieta y endógenos, y con la eficiencia de la absorción de los lípidos de la dieta (VAHOUNY y col.).

La absorción intestinal de triglicéridos no solamente se encuentra relacionada con la de los lípidos de otras clases, sino también con la de hidratos de carbono y proteínas. Así, por ejemplo, una dieta rica en hidratos de carbono produce una disminución de la absorción de triglicéridos por el intestino, mientras que el fenómeno opuesto se observa con una dieta rica en proteínas. Aún se desconocen las interrelaciones exactas entre la absorción de triglicéridos, hidratos de carbono y proteínas, por lo que la discusión sobre este tema es puramente especulativa y se sale de la finalidad de este capítulo.

*Fase intraluminal de la absorción de los glicéridos y captación de los productos de su hidrólisis por células epiteliales.*

Los glicéridos se emulsionan en el lumen del intestino delgado con la ayuda de las sales biliares y son hidrolizados completamente por la lipasa pancreática, hasta la formación de glicerol y ácidos grasos libres:



Desde 1956 se conoce que esta hidrólisis de los triglicéridos en el lumen del intestino, catalizada por la lipasa pancreática, no se lleva a cabo de forma instantánea. MATTSON y BECK demostraron que la lipasa pancreática hidroliza específicamente los ésteres primarios de los triglicéridos, es decir, los colocados en las posiciones  $\alpha$  de la molécula. Como resultado de esta especificidad, la digestión intestinal de los triglicéridos, catalizada por esta lipasa, se inicia mediante la formación de un  $\alpha, \beta$  diglicérido y liberación de un ácido graso (Fig. 1). A continuación se forma un  $\beta$  monoglicérido, liberándose un segundo ácido graso. La liberación del último ácido se realiza mucho más lentamente, ya que requiere la participación de otra enzima, una isomerasa, que permite la isomerización del  $\beta$  monoglicérido en  $\alpha$  monoglicérido. Este  $\alpha$  monoglicérido formado puede ser ya hidrolizado por la acción de la lipasa, dejando en libertad glicerol y ácidos grasos libres, que penetran en las células epiteliales de la mucosa intestinal.

## DIGESTION DE TRIGLICERIDOS EN EL INTESTINO DELGADO

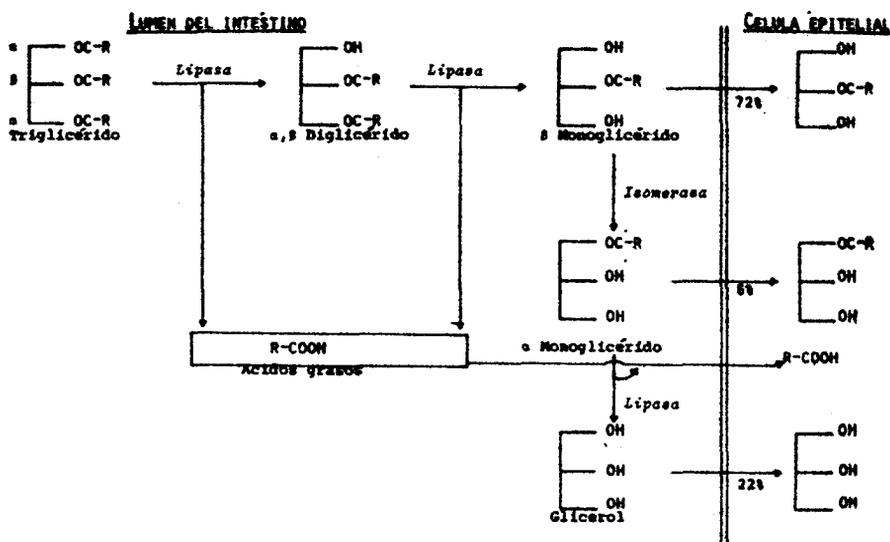


Fig. 1.—Los triglicéridos son hidrolizados por la acción de la lipasa en el lumen del intestino, para penetrar en las células epiteliales en forma de  $\beta$ -monoglicéridos,  $\alpha$ -monoglicéridos, ácidos grasos y glicerol. La lipasa solamente hidroliza los radicales acilos unidos a las posiciones de los glicéridos, por lo que para que un  $\beta$ -monoglicérido pueda ser hidrolizado, ha de pasar a  $\alpha$ -monoglicérido por la acción de otra enzima, una isomerasa.

El proceso de la isomerización de los monoglicéridos es relativamente lento, por lo que éstos y los ácidos grasos libres son los principales productos finales de la digestión de los triglicéridos, entrando de esta forma en las células epiteliales de la mucosa intestinal.

El mecanismo real de entrada de los ácidos grasos libres y de los monoglicéridos en las células epiteliales es aún desconocido, aunque parece ser múltiple. Existe un gran aporte experimental que apoya la posibilidad de la formación de micelas. Aunque algunos autores sostienen la idea de que estas micelas son multimoleculares, constituidas por la asociación de lípidos y sales biliares, parece ser que en su mayor parte están formadas exclusivamente por componentes lipídicos. El proceso parece llevarse a cabo mediante una difusión molecular, sin el requerimiento de energía. Sin embargo, el hecho de que se ha demostrado que la entrada de ácidos grasos libres a las células epiteliales es dependiente de  $Na^+$  (LYON, 1968), parece indicar que el proceso puede estar relacionado con un transporte activo y, de alguna forma, ser dependiente de energía. Existe también la evidencia experimental



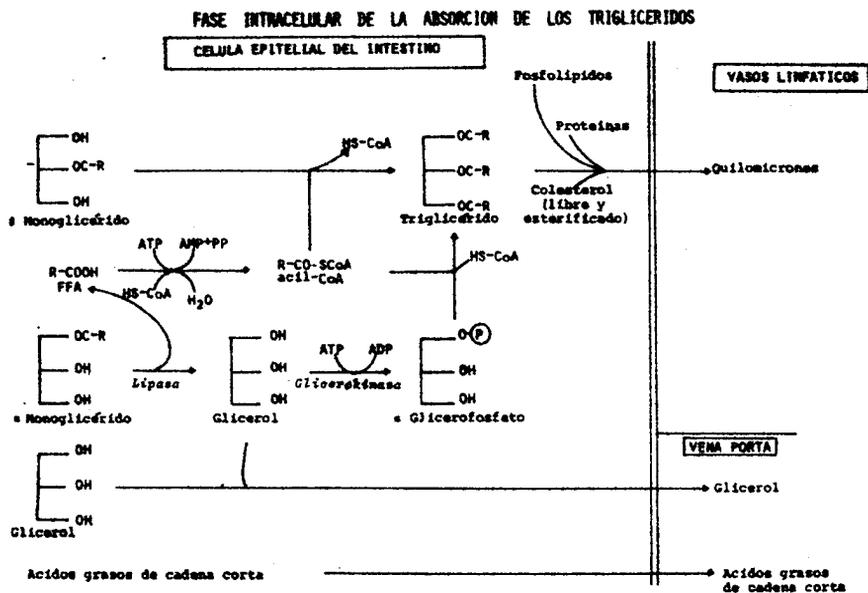
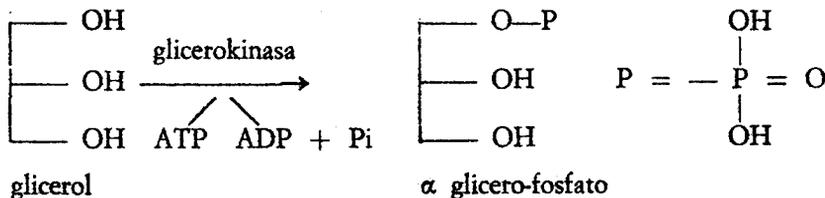


Fig. 2.—Dentro de las células epiteliales del intestino hay resíntesis de triglicéridos que, asociados a fosfolípidos, proteínas y colesterol, difunden a los vasos linfáticos en forma de quilomicrones. El glicerol y los ácidos grasos de cadena corta difunden directamente a la sangre.

procedentes de la hidrólisis de los  $\alpha$  monoglicéridos dentro de la mucosa intestinal, son reutilizados para la síntesis de triglicéridos (Fig. 2). Para llevar a cabo este proceso, los FFA tienen que activarse a acil-CoA, de la forma que hemos descrito anteriormente. El glicerol también ha de ser previamente activado para poderse esterificar con los FFA, para lo que participa la enzima glicerokinasa, que cataliza la siguiente reacción:



El  $\alpha$  glicerofosfato puede reaccionar ya con los derivados acilados del CoA (Acil CoA) para la síntesis de los triglicéridos. El conjunto de todas estas reacciones se resume en la Fig. 2.

Los triglicéridos que se han sintetizado en las células de la mucosa intestinal no pasan a la vena porta, sino que por el contrario son transformados

a lipoproteínas (quilomicrones), que aparecen primero en los vasos linfáticos de la región abdominal y posteriormente son descargados a la sangre.

Antes de seguir adelante conviene resaltar aquí la partición en la mucosa intestinal de los distintos componentes lipídicos que se han absorbido. Esta partición se explica por la especificidad de las enzimas que participan en las correspondientes reacciones (HÜBSCHER, 1970). Así, por ejemplo, la acil CoA sintetasa y las enzimas de las vías del glicerofosfato y de los monoglicéridos, favorecen específicamente la incorporación de ácidos grasos de cadena superior a diez átomos de carbono a triglicéridos, y por consiguiente, su entrada en el sistema circulatorio en forma de quilomicrones (BRINDLEY y col.). Otro de los factores que contribuyen a la distinta distribución de los ácidos grasos en la absorción intestinal es la lipasa pancreática, la cual es más activa sobre los glicéridos de cadena corta que sobre cadena larga (SAMPUGNA y col.), por lo que los primeros son totalmente hidrolizados en la luz del intestino, y sus productos, glicerol y ácidos de cadena corta, atraviesan las células epiteliales para pasar directamente a la sangre portal, mientras que los segundos son reconvertidos en su mayor parte a triglicéridos en las células de la mucosa intestinal y salen de los vasos linfáticos en forma de quilomicrones.

Los quilomicrones son lipoproteínas constituidas en su mayor parte por triglicéridos (81-97%), con pequeñas cantidades de colesterol libre (0.9-3%), ésteres de colesterol (1.8-4%), fosfolípidos (2-9%) y proteínas (0.5-2.5%) (ZILVERSMIT). Tienen forma de microsferillas de un tamaño que oscila entre 150 a 200 nm. en la rata, existiendo unas pocas unidades que excedan los 500 nm. (ZILVERSMIT y cols.). El lugar exacto donde se lleva a cabo la síntesis de los quilomicrones no está aún bien establecido, pero todos los datos experimentales apoyan que ésta se efectúa en el sistema de membranas rugosas del retículo endoplásmico de las células epiteliales de la mucosa intestinal. En este lugar no solamente se localizan las enzimas encargadas de la síntesis de los triglicéridos (BRINDLEY y cols., 1965), sino que también se encuentran las que catalizan las síntesis del fosfolípido más abundante en los quilomicrones, la fosfatidilcolina. Por otro lado, esta membrana contiene ribosomas, por lo que no es de extrañar que las proteínas que forman parte de los quilomicrones sean sintetizadas en el mismo lugar (HÜBSCHER, 1970).

No podemos terminar esta parte dejando por establecidos unos hechos que aún se encuentran en vías de investigación. REDGRAVE y ZILVERSMIT han demostrado (REDGRAVE y cols.) que un inhibidor de la síntesis de proteínas, la puomicina, tiene muy poco efecto inhibitor sobre la recuperación de triglicéridos de la dieta en la linfa. Estos resultados ponen en duda la necesidad de una activa biosíntesis proteica para la liberación de quilomicrones de las células epiteliales a la linfa.

### 3. LIPIDOS EN SANGRE Y METABOLISMO DE LAS LIPOPROTEINAS.

#### *Naturaleza de los lípidos sanguíneos.*

La concentración de lípidos en la sangre es variable, dependiendo del equilibrio entre su síntesis, utilización y depósito. De hecho, los lípidos en la sangre son lípidos en continuo movimiento que van desde los lados de origen hasta los sitios de utilización o depósito.

La cantidad de lípidos que se transporta por la sangre es relativamente elevada, por lo que al organismo se le presenta el problema de transportar una gran cantidad de material hidrofóbico (lípidos) dentro de un medio acuoso (sangre). Esto lo ha resuelto la naturaleza asociando los lípidos más insolubles con otros más polares (los fosfolípidos) y combinando esta mezcla con las proteínas, para dar lugar a una lipoproteína hidrofílica. De esta manera los lípidos procedentes de la absorción intestinal circulan por la sangre en forma de quilomicrones, mientras que los procedentes del hígado lo hacen en forma de lipoproteínas de baja densidad. Por otro lado, los ácidos grasos libres procedentes de la absorción intestinal o liberados del tejido adiposo, circulan por sangre formando complejos con la albúmina. Así, pues, en la sangre aparecen lipoproteínas de muy diversa naturaleza.

La densidad de los lípidos es menor que la del agua, lo que supone que a medida que aumenta la relación lípido/proteína en una lipoproteína, la densidad de la lipoproteína disminuye. Precisamente se ha utilizado esta propiedad para separar e identificar los lípidos de la sangre.

Si nosotros suponemos una mezcla de lipoproteínas plasmáticas en una solución de determinado peso específico (1.063) y la centrifugamos a elevada velocidad, podemos determinar la velocidad de flotación de cada lipoproteína, la cual dependerá de su densidad relativa con relación a la del medio, y de la fuerza centrífuga a que esté sometida. La unidad correspondiente se expresa en Svedberg de flotación (Sf), siendo un Sf igual a  $10^{-13}$  cm./seg./dina/gr., a 26°C. Mientras más elevado sea el valor de Sf, menor densidad tiene la lipoproteína.

En sangre existen numerosas clases de lipoproteínas y cada una representa distintas especies moleculares con propiedades semejantes. Los pesos moleculares oscilan entre 200.000 y 10.000.000, y el contenido en lípidos varía desde 4 a 95 por ciento. Para dar idea de esta variedad, en la tabla 1 tenemos resumido las densidades, valores Sf y composición de las principales fracciones de lipoproteínas que aparecen en el plasma humano.

Puesto que una descripción exhaustiva de la estructura de las lipoproteínas en sangre se sale de la finalidad de este capítulo, los que se encuentren interesados en el tema pueden consultar una reciente revisión sobre el mismo realizada por SCANU y WISDON (1972).

## METABOLISMO DE LAS LIPOPROTEÍNAS.

### *Acidos grasos libres (FFA).*

La concentración de ácidos grasos en plasma oscila entre .1 y 2 equivalentes/mol, los cuales se encuentran en combinación con la albúmina. La mayor parte de los ácidos grasos libres en sangre tienen dos procedencias: a) de la lipólisis de los triglicéridos que están acumulados en el tejido adiposo, catalizada por la lipasa sensible a las hormonas, y b) de la acción de la lipoproteína lipasa localizada en las membranas de distintos tejidos sobre los triglicéridos que llegan a ellas en forma de lipoproteínas. Los ácidos grasos libres de cadena corta pueden proceder también de la absorción intestinal de los mismos.

La vida media de los ácidos grasos en sangre es relativamente corta, variando en función de la condición fisiológica del individuo. En ayunas, parece ser que los ácidos grasos libres de la sangre facilitan casi un 50% del consumo total de energía. Los ácidos grasos que no son utilizados con esta finalidad, son esterificados para la síntesis de triglicéridos, especialmente en tejido adiposo, pudiendo volver de nuevo a la sangre en forma de FFA después de la hidrólisis de aquéllos. Así, pues, la concentración de FFA en sangre depende de la movilización de los mismos por el tejido adiposo, y a su vez dicha concentración determina la captación de ácidos grasos por todos los tejidos.

### *Quilomicrones.*

Los quilomicrones se encuentran en el quilo (de ahí su nombre), el cual se forma en los vasos linfáticos del intestino. Así, pues, las lipoproteínas denominadas quilomicrones son las que proceden de las grasas absorbidas por el intestino. Como indicamos anteriormente, los quilomicrones son las lipoproteínas plasmáticas de baja densidad, y están constituidas principalmente por triglicéridos unidos a fosfolípidos y proteínas.

Los quilomicrones entran a la sangre a través del conducto torácico. Desaparecen rápidamente de la sangre, siendo así captados por distintos órganos. Se ha calculado que la vida media de los quilomicrones es del orden de minutos, variando en función de la dieta: la vida media en animales alimentados con hidratos de carbono es más corta que en ayunas.

La captación de los quilomicrones por los tejidos depende de la capacidad de éstos de hidrolizar los triglicéridos de aquéllos. Este proceso es catalizado por la lipoproteína-lipasa de los distintos tejidos, de cuya actividad depende la velocidad de captación de los quilomicrones, como ha revisado ROBINSON.

La mayoría de los órganos están capacitados para captar los quilomicrones, pero las cantidades relativas captadas varían en función del estado nutricional del individuo. Así, cuando se inyectan quilomicrones marcados a ani-

males en ayunas, se observa que el hígado es el órgano que mayor proporción de lípidos capta (14%), seguido por el músculo estriado (5,1%), tejido adiposo (2,6%), corazón (1,2%) y otros tejidos. Por el contrario, en animales alimentados con hidratos de carbono, la captación es máxima en tejido adiposo (18,6%), seguido del músculo esquelético (14%), hígado (10,4%) y otros tejidos en proporciones inferiores al 1% (BRAGDON y GORDON, 1958).

Aunque existe una gran evidencia experimental que demuestra que la captación de quilomicrones por los distintos tejidos es realizada simultáneamente a su hidrólisis, no se puede descartar la posibilidad de que una pequeña proporción de ellos pueda entrarse intacta. Posiblemente, la importancia relativa de estas dos formas de captación de los quilomicrones varía de órgano a órgano, e incluso puede estar influenciada por el estado nutritivo y endocrino del individuo.

### *Lipoproteínas de baja densidad.*

Independientemente de los FFA y de los quilomicrones, las demás lipoproteínas plasmáticas se sintetizan en el hígado. Esto es esencialmente cierto en el caso de las lipoproteínas de muy baja densidad, cuyo contenido en triglicéridos es elevado (Tabla 1).

El metabolismo de estas lipoproteínas es muy similar al de los quilomicrones y, de hecho, su captación por los tejidos extrahepáticos también está facilitada por la lipoproteína-lipasa que las hidroliza a FFA y glicerol. Se ha demostrado también que la incorporación de los ácidos grasos esterificados en las lipoproteínas de muy baja densidad al tejido adiposo está afectada por el estado nutritivo del individuo (GUTMAN y cols.), siendo más baja en ayunas que tras una ingesta rica en hidratos de carbono.

## 4. BIOSÍNTESIS DE LAS GRASAS

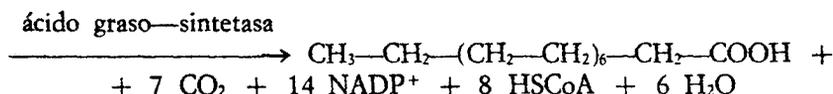
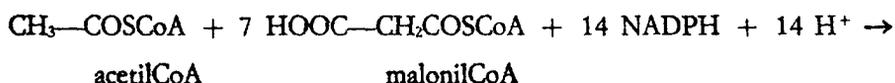
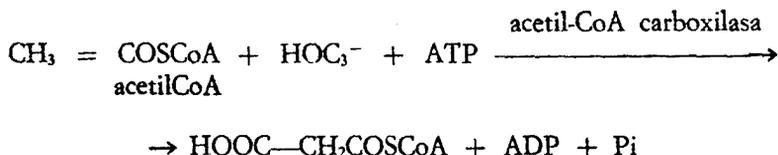
### SÍNTESIS DE LOS ÁCIDOS GRASOS SATURADOS Y SU REGULACIÓN.

#### *Introducción.*

Cuando se descubrió el proceso de la oxidación de los ácidos grasos se supuso que la síntesis de éstos se llevaría a cabo por un proceso inverso, de tal forma que en la lipogénesis participarían las mismas reacciones que constituyen la degradación de los ácidos grasos. En 1958 se demostró que la síntesis de ácidos grasos requería ATP y bicarbonato (GIBSON y cols., 1958), los cuales no eran productos finales de la oxidación.

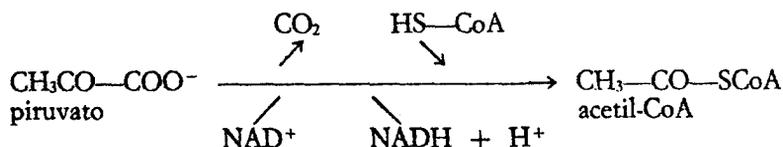
La síntesis de ácidos grasos está catalizada por dos sistemas enzimáticos: acetil-CoA carboxilasa y ácido graso sintetasa. Aunque en el proceso que requiere la incorporación de una molécula de bicarbonato por cada ácido

graso que se sintetiza, todos los átomos de carbono del ácido graso proceden del acetil-CoA, ya que dicho bicarbonato se pierde en forma de CO<sub>2</sub>. En conjunto, todo el proceso puede ser resumido de la forma siguiente:



El sustrato de la síntesis de los ácidos grasos es el acetil-CoA, el cual se forma en la célula a partir de tres fuentes: glucosa, ácidos grasos y aminoácidos.

De la glucosa, por el proceso de la glicólisis, se llega a la formación de piruvato en el citoplasma, el cual penetra en las mitocondrias y mediante su descarboxilación oxidativa, catalizada por la piruvato deshidrogenasa, da lugar al acetil-CoA. La reacción puede resumirse de la siguiente forma:



La piruvato deshidrogenasa es un complejo enzimático de naturaleza alostérica, constituido por tres proteínas distintas, y en el que participan como coenzimas el pirofosfato de tiamina, el ácido lipoico, el NAD<sup>+</sup> y el coenzima A.

A partir de los ácidos grasos se forma acetil-CoA como producto final de la β oxidación, la cual se realiza en el interior de las mitocondrias (página 73).

De los aminoácidos también podemos sintetizar acetil-CoA. El proceso puede ser directo o indirecto. Como ejemplo del proceso indirecto tenemos la leucina, la isoleucina y otros que mediante una serie de reacciones llegan a formar acetil-CoA como producto final. De forma directa, el triptófano, la alanina, la serina y otros aminoácidos dan lugar a piruvato que, por la reacción catalizada por la piruvato-deshidrogenasa, puede transformarse en acetil-CoA.

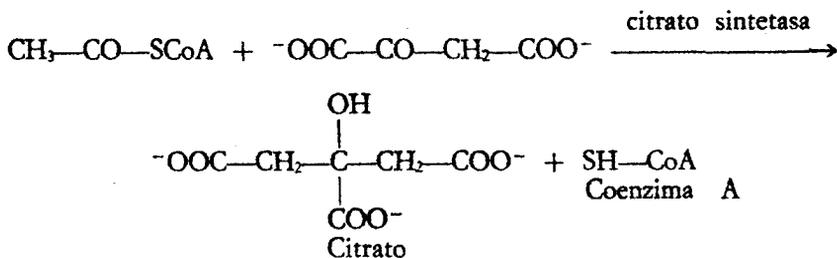
Como hemos podido observar, la formación de acetil-CoA en la célula se realiza casi exclusivamente en el interior de las mitocondrias. Los dos complejos enzimáticos que catalizan la síntesis de los ácidos grasos se encuentran, sin embargo, localizados en el citoplasma, y por consiguiente la lipogénesis es un proceso extramitocondrial. Así, pues, el acetil-CoA ha de atravesar la membrana de las mitocondrias para poder ser utilizado como sustrato para la síntesis de los ácidos grasos. La membrana mitocondrial es impermeable al acetil-CoA, por lo que la salida de este metabolito al citoplasma implica su transformación a otros compuestos a los que dicha membrana sí es permeable.

Con la finalidad de describir toda la vía metabólica que permite la síntesis de un ácido graso a partir del acetil-CoA sintetizado en las mitocondrias de distintos sustratos, hemos de analizar primero la forma de salida de dicho metabolito al citoplasma, y a continuación dedicaremos atención a las reacciones catalizadas por la acetil-CoA carboxilasa y la ácido graso sintetasa.

#### *Paso de acetil-CoA a través de la membrana mitocondrial para la lipogénesis.*

La mayor parte del acetil-CoA utilizado para la lipogénesis se transporta a través de la membrana mitocondrial en forma de citrato, que puede atravesarla libremente.

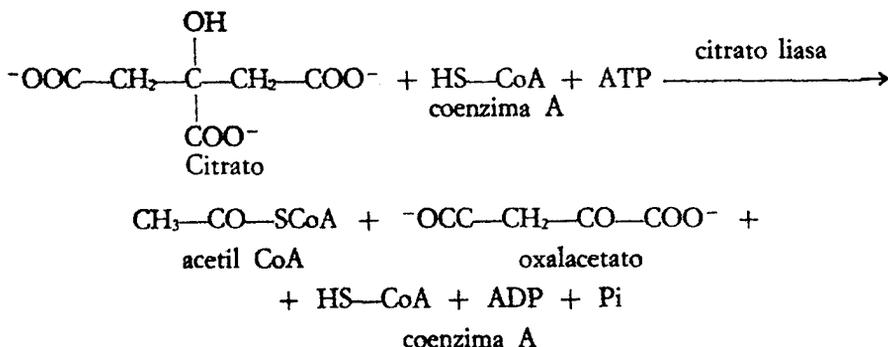
El citrato se sintetiza dentro de las mitocondrias en la primera reacción del ciclo de los ácidos tri-carboxílicos (ciclo de KREBS), a partir de oxaloacetato y acetil-CoA. El coenzima que cataliza esta reacción es la citrato sintetasa:



La salida de citrato de la mitocondria supone un «escape» del ciclo de los ácidos tricarboxílicos. Sin embargo, esto no es perjudicial a la célula, ya que, precisamente, cuando la síntesis de ácidos grasos está aumentada, la célula se encuentra en lo que podríamos denominar «descanso energético», pues la capacidad para satisfacer sus demandas energéticas está saturada para otros procesos metabólicos. Por otro lado, en los órganos donde la síntesis de ácidos grasos se realiza preferentemente, tejido adiposo e hígado, las demandas para oxidar sustratos a través del ciclo de los ácidos tricarboxílicos no son excesivamente altas, como sin embargo ocurre en músculo.

Una vez que el citrato ha salido del citoplasma, vuelve a dar acetil-CoA

y oxaloacetato. Sin embargo, esta reacción es distinta a la catalizada por la citrato sintetasa, ya que es endergónica y la energía necesaria para que se lleve a cabo es facilitada por la hidrólisis simultánea de una molécula de ATP. La enzima que cataliza esta reacción es la «enzima liberante de citrato» (citrate cleavage enzyme), también llamada citrato liasa:



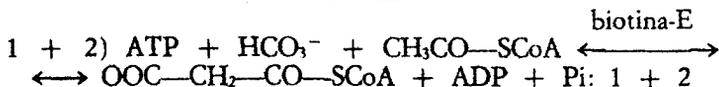
Una vez en el citoplasma, el acetil-CoA es utilizado para la síntesis de ácidos grasos, mientras que el oxal-acetato puede volver de nuevo a la mitocondria. La membrana mitocondrial no es tampoco permeable al oxal-acetato, por lo que para que éste pueda volver ha de transformarse en otros metabolitos mediante reacciones cuya descripción no procede realizarla aquí, ya que se sale de la finalidad de este capítulo. El acoplamiento de las reacciones que permiten la salida del acetil-CoA de las mitocondrias podría resumirse como se indica en la Fig. 3.

No es este el único procedimiento por el que el acetil-CoA puede atravesar la membrana mitocondrial, ya que también puede hacerlo mediante el sistema de la carnitina-acetil transferasa. Puesto que este mecanismo es especialmente utilizado en el proceso de la  $\beta$  oxidación de los ácidos grasos y la cetogénesis, reservamos para entonces su descripción (Pág. 73).

#### *Acetil-CoA carboxilasa.*

La acetil-CoA carboxilasa cataliza la primera reacción de la síntesis de ácidos grasos a partir de acetil-CoA. Esta reacción supone la carboxilación del acetil-CoA con formación de malonil-CoA (Fig. 4, reacción 1), siendo dependiente de biotina. La reacción se realiza en dos etapas:

- 1)  $\text{ATP} + \text{HCO}_3^- + \text{biotina-E} \rightleftharpoons \text{CO}_2^- \text{ biotina-E} + \text{ADP} + \text{Pi}$
- 2)  $\text{CO}_2^- \text{ biotina-E} + \text{CH}_3\text{---CO---SCoA} \rightleftharpoons \text{OOC---CH}_2\text{---CO---SCoA} + \text{biotina-E}$



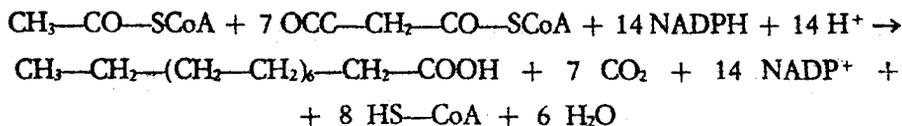
Como se ha revisado recientemente (WAKIL, 1970, y VOLPE y cols., 1973), está demostrado que la enzima existe al menos en dos formas distintas: forma activa, como polímero de peso molecular que puede llegar hasta 8.000.000, y en forma inactiva, como protómero, de peso molecular alrededor de 410.000. La enzima es activada directamente por citrato e isocitrato, los cuales se unen al protómero e inducen su polimerización. Hay también evidencia de que los productos finales de la lipogénesis (los ácidos grasos de cadena larga), en forma de derivados acilados del CoA, inhiben al enzima, y esta inhibición es competitiva con relación al citrato, pero no con relación a los sustratos inmediatos de la reacción (acetil-CoA, bicarbonato y ATP).

TABLA I  
COMPOSICION DE LAS LIPOPROTEINAS EN EL PLASMA HUMANO  
(tomada de Olson, R. E. y Vester, J. W., *Physiol. Rev.* 40, 677, 1960 y Cornwell, D. G. y Kruger, F. A., *J. Lipid Res.* 2, 110, 1961)

Lipoproteínas	Composición (en % de lípidos totales)							
	Densidad	Sf	Triglicéridos	Fosfolípidos	Colesterol libre	Esteres del colesterol	Ácidos grasos libres	Proteínas (%)
Quilomicrones ... ..	0.96	10 <sup>4</sup> ·10 <sup>5</sup>	88	8	3	1	—	1
Lipoproteínas de baja densidad	0.06-1.06	0-400	13-56	20-28	15-46	8-10	1	7-21
Lipoproteínas de alta densidad	1.06-1.21	0-2	13-16	43-46	29-31	6-10	0-6	33-57
Ácidos grasos libres-albúmina...			0	0	0	0	100	99

#### Ácido graso sintetasa.

La síntesis de los ácidos grasos a partir de malonil-CoA está catalizada por la ácido graso sintetasa, en una reacción en la que se requiere acetil-CoA y NADPH:



La ácido graso sintetasa es un complejo multienzimático del que forma

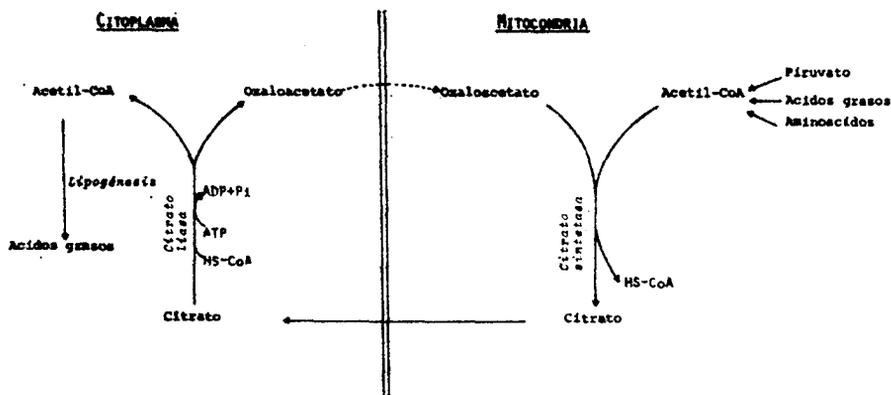


Fig. 3.—Acoplamiento de reacciones que permite la salida del acetil-CoA mitocondrial al citoplasma para ser utilizado como sustrato de la lipogénesis.

parte principal una proteína transportadora de grupos ácidos, conocida como ACP (del inglés, acyl carrier protein).

Una secuencia de reacciones que forman parte del proceso pueden resumirse como se indica en la Fig. 4. Una vez formado el malonil-CoA en la reacción catalizada por la acetil-CoA carboxilasa (reacción 1 de la Fig. 4), los grupos ácidos de acetil-CoA y del malonil-CoA se transfieren al ACP por sus respectivas transacilasas (acetil-CoA-ACP transacilasa y malonil-CoA transacilasa —reacción 2—). Acetil-ACP y malonil-ACP se transforman en acetato-acetil-ACP (o  $\beta$  cetoacil-ACP), por la enzima condensante (reacción 3). El acetato-acetil-ACP se reduce a  $\beta$  hidroxibutiril-ACP (ó  $\beta$  hidroxiaxil-ACP), mediante la  $\beta$  cetoacil-ACP-reductasa, que requiere NADPH como coenzima reductor (reacción 4). El  $\beta$  hidroxibutiril-ACP pierde una molécula de agua, lo cual es catalizado por una hidrasa, formándose el crotonil-ACP (ó  $\alpha$ ,  $\beta$  insaturado-ACP) (reacción 5), que finalmente se reduce mediante una  $\alpha$ ,  $\beta$  insaturado acil-ACP reductasa, y NADPH, dando lugar al butiril-ACP (ó acil-ACP) (reacción 5). El butiril-ACP se transforma en  $\beta$  ceto-hexanoil-ACP por condensación con malonil-ACP. El  $\beta$  ceto-hexanoil-ACP se reduce, deshidrata y se reduce, dando lugar a hexanoil-ACP. Esta secuencia de reacciones se repite cinco veces más hasta la formación del palmitil-ACP. El palmitil-ACP se hidroliza por una tioesterasa específica, dando lugar a ácido palmítico y ACP (reacción 7). La ácido graso sintetasa es el sistema multienzimático que cataliza las reacciones 2 a la 7, ambas inclusive, las cuales son comunes para todos los sistemas de síntesis de ácidos grasos.

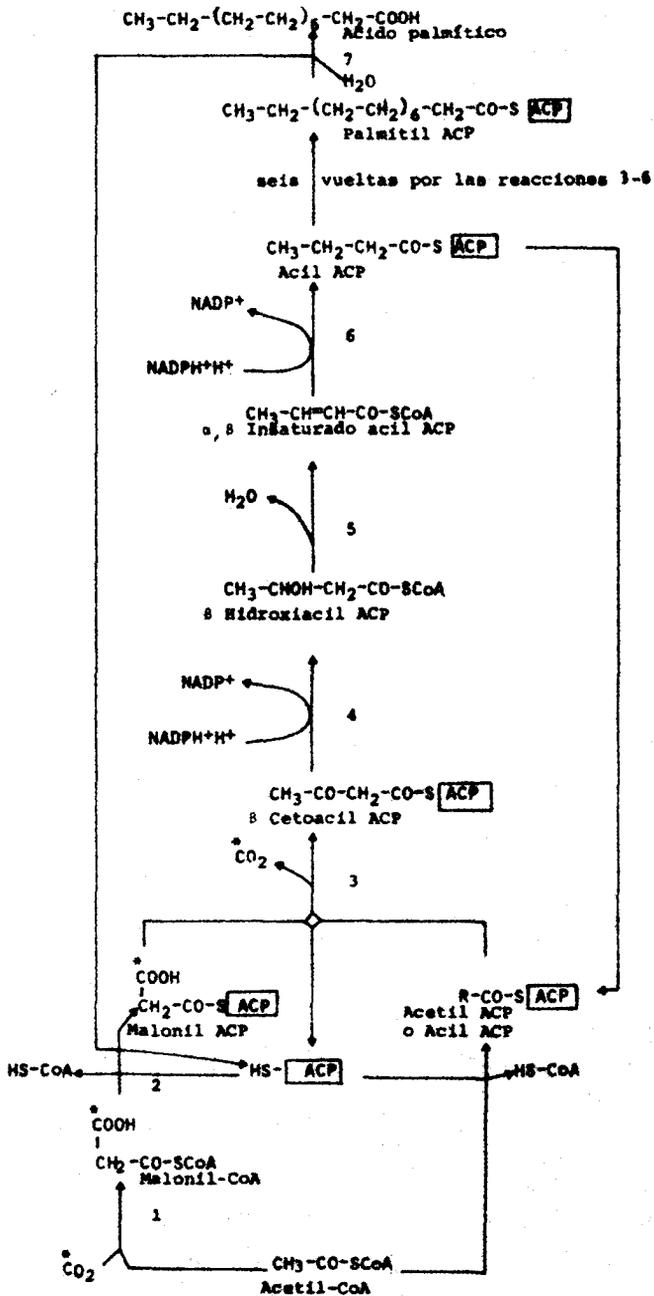
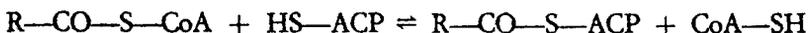


Fig. 4.—Esquema de la lipogénesis.

### *Proteína transportadora de grupos ácidos (ACP).*

La naturaleza, aislamiento y otros detalles del ACP de *E-Coli* han sido revisados recientemente (PRESCOTT y cols., 1972). Se trata de una cadena polipeptídica constituida por 77 aminoácidos, que termina, por un lado, en NH<sub>2</sub> de la serina y por el otro en el COOH de la alanina, con un peso molecular de 8.847 (VANAMAN y cols.) (Fig. 5). El aspecto más significativo de la molécula de ACP es la presencia de un grupo prostético, la 4'-fosfopantoteína, el cual se encuentra unido de forma covalente, mediante un enlace fosfodiéster, al grupo hidróxilo de la serina situada en la posición 36 de la cadena polipeptídica. Es curioso observar que el grupo protético se encuentra situado en medio de la cadena polipeptídica. Esta parte prostética termina en un grupo SH, al cual se unen los radicales ácidos, formando un enlace tioéster, que inicialmente se encontraban unidos al coenzima A mediante un enlace de la misma naturaleza.



### *Complejo multienzimático de la ácido graso sintetasa.*

La ácido graso sintetasa procedente de animales o de levaduras se ha aislado y purificado en forma de un complejo multienzimático de elevado peso molecular, que llega hasta valores de 230.000 en el caso de la procedente de levaduras (LYNEN y cols.). Este complejo tiene todos los enzimas y componentes necesarios para la síntesis de un ácido graso a partir de acetil-CoA, malonil-CoA y NADPH.

La ácido graso sintetasa de hígado se ha purificado en la rata (BURTON y cols., 1968), en el pichón (HSU y cols.) y en el pollo (YUN y cols.), con pesos moleculares de 540.000; 450.000 y 508.000, respectivamente. El complejo es relativamente inestable, disociándose con facilidad en subunidades que son inactivas, las cuales pueden ser reasociadas de nuevo y de esta forma recuperar su actividad.

Los estudios más recientes sobre el tema (WAKIL, VOLPE, 1970, 1973) demuestran que el complejo multienzimático de la ácido graso sintetasa contiene una molécula de proteína transportadora de grupos ácidos (ACP), rodeada por subunidades proteicas formadas por las enzimas que catalizan cada una de las reacciones de la síntesis de un ácido graso (pág. 38). Esquemáticamente, el complejo se ha representado como se indica en la Fig. 6. Los grupos acetilos intercambian su unión tioéster del CoA por un enlace no-tiol con el hidróxilo de una serina de la molécula de 4'-fosfopantoteína.

El grupo acetilo es posteriormente transferido al SH de la cisteína del enzima condensante, al tiempo en que un grupo malonilo es transacilado al grupo no-tiol de la 4'-fosfopantoteína. La condensación de los grupos acetilos y malonilos para la formación del acetoacetilo se realiza a continuación, que-



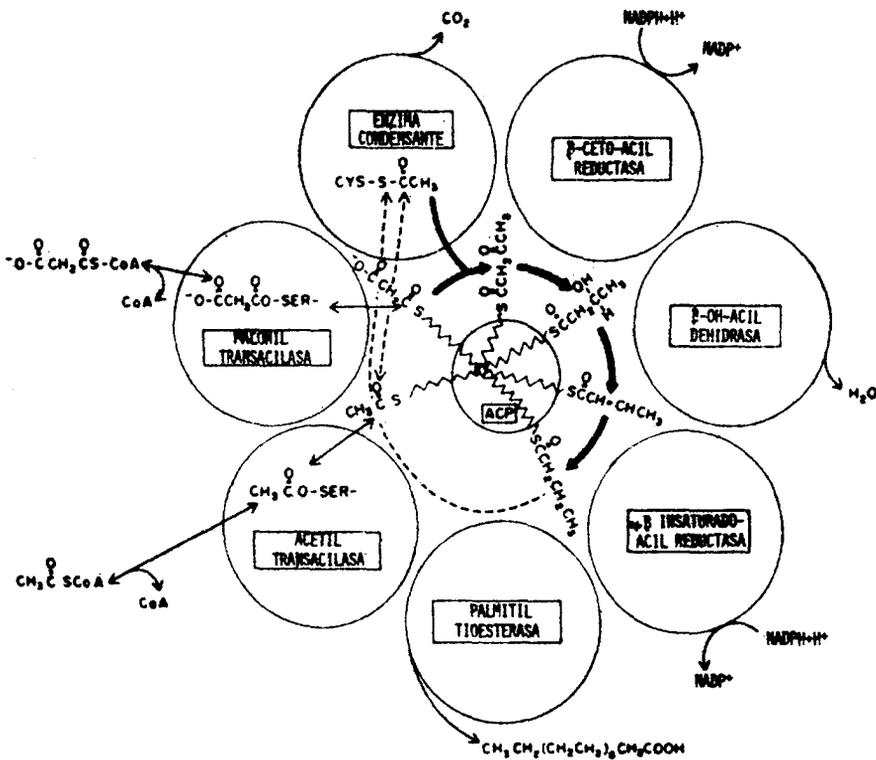


Fig. 6.—Representación esquemática de las reacciones que tienen lugar durante la síntesis de un ácido graso en el complejo multienzimático de la ácido graso sintetasa. Tomado de S. J. Wakil, en «Lipid metabolism», Academic Press, New York, 1970, pág. 29.

encargado de este proceso (la acetil-CoA carboxilasa y el complejo multienzimático de la ácido graso sintetasa) se encuentra localizado en una fracción extramitocondrial (citoplasma) de la célula. Por el contrario, el sustrato para la síntesis de ácidos grasos se forma principalmente en el interior de las mitocondrias: el material a partir del cual se forman los ácidos grasos es preferentemente la glucosa, que mediante la glicosis da lugar al piruvato, el cual entra en las mitocondrias para ser oxidado por la piruvato deshidrogenasa y formar acetil-CoA. Como indicamos anteriormente (pág. ), este acetil-CoA se condensa con el oxalacetato para formar citrato, que difunde al espacio extramitocondrial, donde es transformado a oxalacetato y acetil-CoA por la enzima liberante del citrato o citrolisasa. Este acetil-CoA es ya utilizado para carboxilarse en la primera reacción de la síntesis de los ácidos grasos.

Así pues, el primer mecanismo de regular la síntesis de los ácidos grasos consiste en la asequibilidad o no del sustrato de esta vía metabólica. La asequibilidad de acetil-CoA para la lipogénesis depende a su vez de la cantidad de glucosa utilizada para su síntesis y de las respectivas actividades de las enzimas encargadas de su transporte al espacio extramitocondrial. Tanto la llegada y entrada de la glucosa en la célula, como su utilización por la vía glicolítica y actividad de las enzimas que participan en la salida del acetil-CoA al espacio extramitocondrial, están regidas en última instancia por las hormonas, entre las que hemos de citar a la insulina como el representante que, con mayor eficacia, activa cada uno de estos procesos y, en consecuencia, la que tiene un mayor efecto lipogénico en la célula.

Otro requerimiento para las síntesis de los ácidos grasos es el NADPH, que facilita los electrones necesarios para la reducción de varios productos intermedios de la lipogénesis. La fuente de NADPH en el citoplasma de la célula es triple. Por un lado se forma en la oxidación directa de la glucosa o vía de las hexosas monofosfato, que constituye una derivación de la glicolisis. En este proceso, por cada molécula de glucosa 6 fosfato que se oxida, se reducen dos moléculas de NADP<sup>+</sup>. Las reacciones donde se forman estas dos moléculas de NADPH se pueden esquematizar como se indica en la Fig. 7.

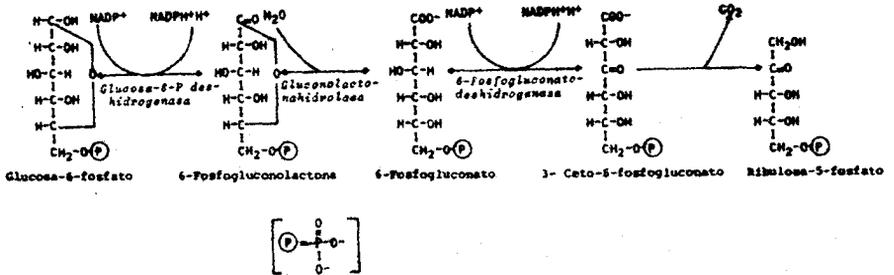
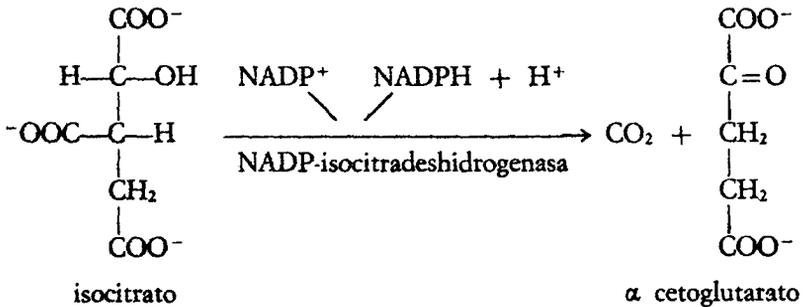
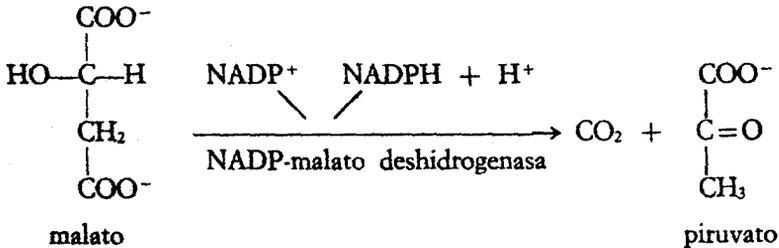


Fig. 7.—Formación de NADPH en la oxidación directa de la glucosa, o vía de las hexosas monofosfato.

La segunda fuente de NADPH citoplasmático es el isocitrato. El citoplasma celular tiene una isocitrato-deshidrogenasa específica para NADP<sup>+</sup>, que oxida el isocitrato a  $\alpha$  cetoglutarato y CO<sub>2</sub>, con la formación de NADPH:



La tercera fuente de NADPH citoplasmático es la reacción catalizada por una malato deshidrogenasa, en la que el NADP<sup>+</sup> es el agente oxidante y hay una descarboxilación simultánea, formándose piruvato:



Para comprender la significatividad de esta reacción en la formación de NADPH extramitocondrial, hemos de considerar que en el citoplasma existe, al igual que en las mitocondrias, una malato deshidrogenasa dependiente de NAD<sup>+</sup> (NAD-malato deshidrogenasa), capaz de transformar oxalacetato a malato, al tiempo que oxida el NADH, derivado preferentemente de la glicólisis. Así, pues, el acoplamiento de estas dos malato deshidrogenasas extramitocondriales permite la transferencia de electrones del NADH al NADPH. Esto forma parte a su vez de un esquema en el que el transportador de electrones es el mismo oxalacetato que participa en la salida de acetil-CoA al citoplasma en forma de citrato (pág. 41). El acoplamiento de todos estos procesos puede resumirse de forma esquemática como se indica en la Fig. 8.

La participación de estos tres procesos en la formación del NADPH para

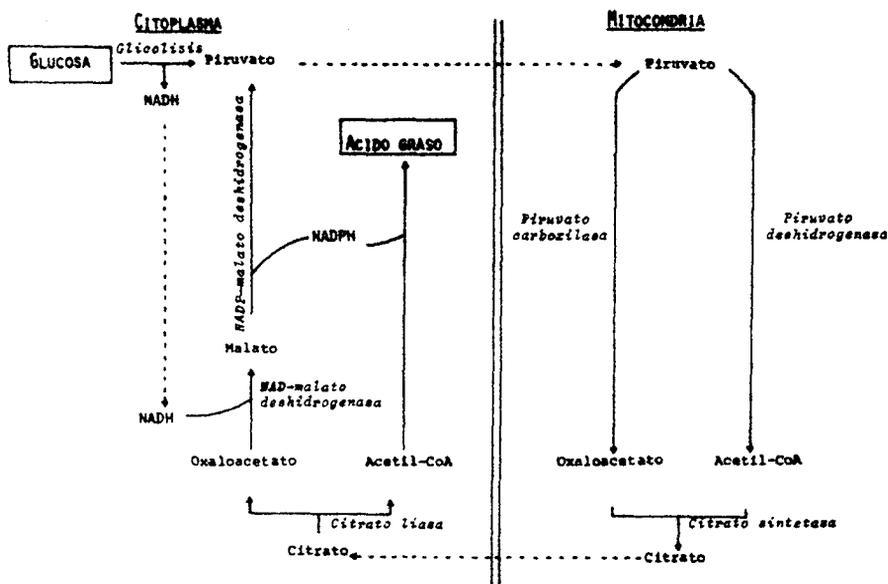


Fig. 8.—Conjunto de reacciones que permiten la reducción extramitocondrial del  $\text{NADP}^+$  a expensas del  $\text{NADH}$  formado en la glicolisis. El proceso se acopla con la entrada de pirúvico a las mitocondrias y la salida de citrato al citoplasma.

la lipogénesis varía de unos tejidos a otros, pero en todos los casos las fuentes cuantitativamente más eficaces de este potencial reductor son la oxidación directa de la glucosa (vía de las hexosas monofosfato) y la correspondiente al acoplamiento de las reacciones catalizadas por las malatos deshidrogenasas. En ambos casos, la formación de  $\text{NADH}$  está íntimamente relacionada con la utilización de la glucosa. Por otro lado, ya hemos visto cómo la glucosa es la fuente principal de los átomos de carbono de los ácidos grasos, por lo que no es de extrañar que la lipogénesis se encuentre íntimamente asociada con la asequibilidad de glucosa y la actividad glicolítica de la célula. Conocemos, por ejemplo, desde los años 40 que la síntesis de ácidos grasos está inhibida en condiciones de ayuno o en la diabetes (DRURY, 1940; STETTEN y cols., 1944). En estas situaciones el metabolismo de la glucosa se encuentra disminuido y en consecuencia la síntesis de ácidos grasos aparece inhibida.

La actividad de la lipogénesis, como la de otras vías metabólicas, no solamente depende de la asequibilidad o no de los sustratos y coenzimas de las reacciones que en ella participan, sino que está afectada también por la actividad de las enzimas que la catalizan. Esta actividad enzimática puede depender a su vez de la regulación del enzima por distintos metabolitos,

mediante mecanismos de tipo alostérico, o por la concentración neta del enzima, lo cual está regulado por procesos genéticos. A continuación vamos a revisar brevemente cada uno de estos aspectos.

### *Regulación de las enzimas que participan en la síntesis de los ácidos grasos por varios metabolitos.*

La actividad de los enzimas que catalizan la síntesis de los ácidos grasos, acetil-CoA carboxilasa y el complejo enzimático ácido graso sintetasa, puede modificarse por la presencia de distintos metabolitos. El primer enzima de la lipogénesis, la acetil-CoA carboxilasa, es la enzima que limita la velocidad de todo el proceso (GANGULY, 1960), siendo también el que lo regula con mayor efectividad. Citrato e isocitrato activan de forma alostérica a la acetil-CoA carboxilasa, produciéndole un aumento en su  $V_{m\acute{a}x.}$ , sin afectar los valores de la  $K_m$  para los sustratos (WAKIL, SPENCER). Recordemos aquí que el citrato no solamente estimula a la acetil-CoA carboxilasa, sino que facilita el acetil-CoA para la lipogénesis, participando en el mecanismo de salida de este metabolito del espacio mitocondrial al citoplasma, donde se lleva a cabo todo el proceso de la síntesis de ácidos grasos (pág. 38).

La actividad de la acetil-CoA carboxilasa es también controlada por los productos finales de la lipogénesis. Así los ácidos grasos en forma de derivados acilados del CoA inhiben a este enzima de forma competitiva para el citrato y no competitiva para otros sustratos de la reacción: acetil-CoA, bicarbonato o ATP.

Un último mecanismo de regular la actividad de la acetil-CoA carboxilasa se encuentra en el malonil-CoA. Este metabolito inhibe competitivamente al enzima, evitando que el citrato pueda llevar a cabo su efecto activador. Puesto que el malonil-CoA es el producto de la reacción catalizada por la acetil-CoA carboxilasa, esta inhibición es de tipo «feedback» o retroinhibición.

También el complejo multienzimático de la ácido graso sintetasa se encuentra bajo control metabólico (PLATE y cols., 1968). Como se ha revisado recientemente (VOLPE), el malonil-CoA inhibe, no solamente a la acetil-CoA carboxilasa, sino también el complejo enzimático de la ácido graso sintetasa, aumentando su  $K_m$  para el NADPH. Esta inhibición puede ser disminuida por el mismo NADPH o por la fructosa 1,6 difosfato. La inhibición del malonil-CoA es de tipo alostérico, uniéndose a un lado regulador del enzima, distinto de su lado activo. El NADPH produce la desinhibición compitiendo con el malonil-CoA por el mismo lado regulador del enzima. La fructosa 1,6 di-fosfato actúa también compitiendo con el malonil-CoA por el lado regulador o bien uniéndose a un lado distinto del enzima y transformándolo en una estructura insensible a la inhibición del malonil-CoA.

Los derivados acilados del CoA no solamente inhiben a la acetil-CoA carboxilasa, como indicamos anteriormente, sino que también inhiben a la

ácido graso sintetasa, aunque aún desconocemos el papel fisiológico de esta inhibición.

En la Fig. 9 se resumen de forma esquemática estos mecanismos de regulación de la síntesis de los ácidos grasos, integrándolos con las vías metabólicas que se encuentran íntimamente relacionadas con estos procesos: glicólisis, gluconeogénesis y ciclo de los ácidos tricarboxilados o ciclo de KREBS. Por la glicólisis a partir de glucosa se forma ácido pirúvico, el cual entra en las mitocondrias y es oxidado a acetil-CoA o carboxilado para formar oxaloacetato. Oxaloacetato puede haberse formado también a partir de aminoácidos (por ejemplo del ácido aspártico) o en la oxidación del ácido málico, catalizada por la NAD-malato deshidrogenasa. Oxal-acetato y acetil-CoA se acoplan para formar citrato, que difunde al espacio extramitocondrial, donde se escinde en oxal-acetato y acetil-CoA. Por la acetil-CoA carboxilasa, acetil-CoA es transformado a malonil-CoA, y éste es convertido a palmitato por la ácido graso sintetasa. En estas condiciones, la concentración de azúcares fosforilados, y en particular de fructosa 1,6 difosfato, es relativamente alta, por lo que la inhibición del malonil-CoA sobre la ácido graso sintetasa es inhibida (desinhibición) y el malonil-CoA es convertido a ácido graso, disminuyendo su concentración. De esta forma disminuye la inhibición producida por el malonil-CoA sobre la acetil-CoA carboxilasa, al tiempo que el oxal-acetato formado a partir del citrato extramitocondrial es reducido a malato y éste convertido a piruvato, permitiendo la transformación del NADH formado en la glicólisis en NADPH. Este NADPH, junto al formado en la oxidación directa de la glucosa, permite a su vez una máxima activación de la ácido graso sintetasa y facilita el potencial reductor para la lipogénesis.

Cuando disminuye la llegada de glucosa a los tejidos, como ocurre en diabetes o con el ayuno, la actividad glicolítica desciende, al tiempo que aumenta la movilización y oxidación de ácidos grasos y la gluconeogénesis. En estas condiciones, el piruvato derivado del metabolismo de los aminoácidos es convertido a oxal-acetato dentro de las mitocondrias. La conversión de pirúvico a oxal-acetato es catalizada por la piruvato carboxilasa, la cual es activada alostéricamente por el acetil-CoA. En condiciones de aumentada gluconeogénesis la condensación del oxalacetato con el acetil-CoA está disminuida, ya que el oxal-acetato sale de las mitocondrias. La membrana mitocondrial es impermeable al oxal-acetato, por lo que su salida se realiza por métodos indirectos: en form de malato, aspartato o citrato, que dan lugar o oxal-acetato en el espacio extramitocondrial, para ser preferentemente convertido a fosfoenol piruvato (Fig. 9) y finalmente a glucosa. Estas interrelaciones traen como resultado una disminución de los niveles de ácido cítrico hepático en las condiciones en que la gluconeogénesis está activada, como es el caso en el ayuno y en diabetes (HERRERA y cols., 1968 y 1969). Lógicamente, la disminución de los niveles de ácido cítrico contribuye a la inhibición de la lipogénesis, ya que disminuye su efecto activador sobre el primer



enzima limitante de la misma, la acetil-CoA carboxilasa, y la posibilidad de sacar radicales acetilos fuera de las mitocondrias para ser utilizados como sustratos en la síntesis de ácidos grasos.

El procedimiento de regular la síntesis de ácidos grasos discutido arriba permite un control rápido y eficaz de la actividad lipogénica, que no requiere un cambio en la concentración absoluta de las enzimas que la catalizan. Existe además un control que podríamos llamar a «largo plazo», en el que participan factores genéticos que regulan la síntesis de las enzimas, coenzimas o factores que participan en el proceso. Puesto que aún no conocemos los mecanismos exactos que regulan la síntesis de estas enzimas, aquí no vamos a dedicar especial atención al tema. Únicamente indicaremos que tanto los ácidos grasos como sus derivados acil-CoA pueden ser los responsables de la represión de la síntesis de uno o varios de los enzimas que participan en la síntesis de los ácidos grasos (WAKIL, 1970).

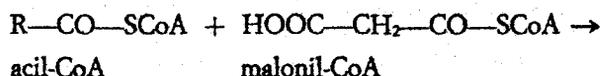
#### *Elongación de ácidos grasos.*

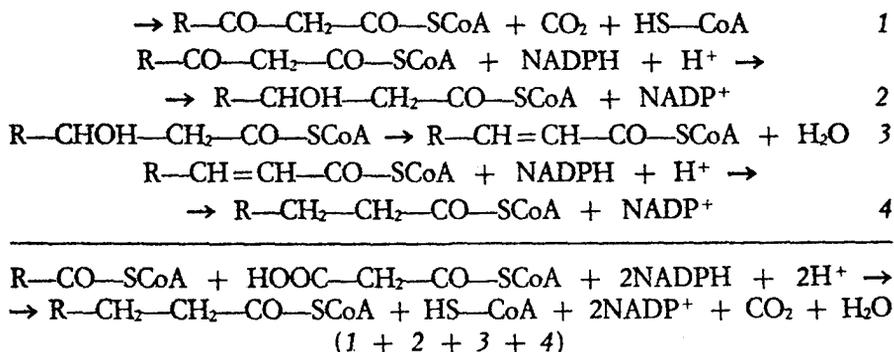
El principal producto final de la serie de reacciones catalizadas por el complejo multienzimático de la ácido graso sintetasa es el ácido palmítico, que contiene 16 átomos de carbono. Sin embargo, las células animales también fabrican ácidos grasos de mayor número de átomos de carbono, llegando hasta 24, como es el caso del ácido lignocérico.

La síntesis de ácidos grasos de elevado número de átomos de carbono se realiza a partir de ácidos grasos de menor tamaño, mediante el proceso de la elongación. Existen dos vías de elongación, una localizada en los microsomas y otra en las mitocondrias. Recordemos aquí que la ácido graso sintetasa y la acetil-CoA carboxilasa, las dos enzimas que catalizan la síntesis de ácidos grasos a partir de la acetil-CoA (pág. 38), se encuentran localizadas en el citoplasma, probablemente formando un complejo compacto (GIBSON y cols., 1958).

#### *Elongación de los ácidos grasos en los microsomas.*

El sistema enzimático localizado en los microsomas, capaz de aumentar el número de átomos de carbono en los ácidos grasos, utiliza como sustratos y coenzimas principales a los ácidos grasos en forma de derivados acilados del CoA, el malonil-CoA y el NADPH (WAKIL, 1970). Aunque el conjunto de reacciones que participan en el proceso no está aún bien establecido, el mecanismo puede resumirse como sigue:



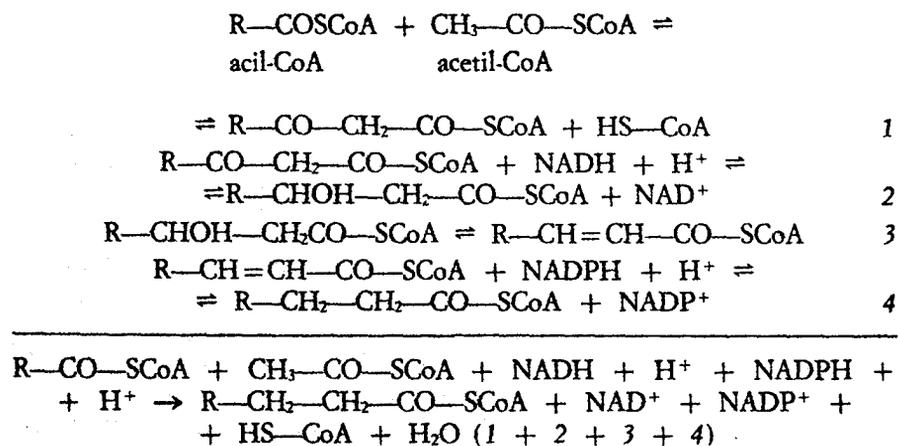


Este mecanismo de elongación sirve tanto para ácidos grasos saturados como insaturados, y, de hecho, el proceso se realiza más rápidamente para los ácidos grasos insaturados que para los saturados.

#### *Elongación de los ácidos grasos en las mitocondrias.*

Aunque también los mitocondrias tienen un sistema enzimático para elongar los ácidos grasos, el proceso difiere del microsomal en distintos aspectos. Así, por ejemplo, en las mitocondrias, el donador de los dos átomos de carbono es el acetil-CoA, en vez del malonil-CoA, y como coenzimas reductores se requieren tanto el NADPH como el NADH (WAKIL y cols., 1961, 1964).

El proceso se lleva a cabo por el acoplamiento de las siguientes reacciones:



También la elongación mitocondrial de los ácidos grasos se lleva a cabo con mayor rapidez para los insaturados que para los saturados.

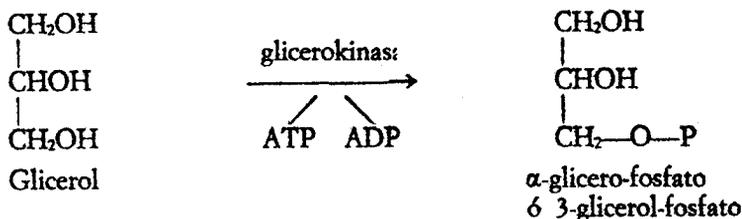
### Biosíntesis de los glicéridos neutros.

Desde 1956 conocemos que se requiere ATP para la síntesis de los glicéridos neutros a partir de ácidos grasos y glicerol (TIETZ y SHAPIRO, 1956). De hecho, tanto los ácidos grasos como el glicerol tienen que ser activados con participación del ATP para llegar a formar glicéridos.

La activación de los ácidos grasos supone su transformación a acil-CoA, lo que se lleva a cabo por el enzima tiokinasa, que utiliza ATP y CoA (pág. 33).

Los ácidos grasos que se utilizan en la síntesis de los glicéridos no tienen que proceder necesariamente de la síntesis endógena. Por el contrario, los ácidos grasos de la dieta pueden incorporarse inalterados a los glicéridos, y de hecho la composición de la dieta determina la naturaleza de la grasa que se acumula en el organismo.

La forma activa del glicerol es el  $\alpha$ -glicero-fosfato, que se puede sintetizar a partir de glicerol y ATP, con participación de la glicerokinasa:



Aunque esta reacción permite la síntesis directa del  $\alpha$ -glicero-fosfato, este metabolito se sintetiza preferentemente a partir de glucosa. En la Fig. 10 se resumen esquemáticamente las vías metabólicas que conducen a la formación de  $\alpha$ -glicero-fosfato a partir de glucosa, así como el acoplamiento de reacciones que permiten un balance equilibrado del intercambio de  $\text{NAD}^+ \text{---} \text{NADH} + \text{H}^+$ , necesario para el proceso. A través de la glicólisis, la glucosa forma fructosa 1,6 difosfato, que se transforma en gliceraldehído-3-fosfato y dihidroxiacetona fosfato, la cual es reducida a  $\alpha$ -glicero-fosfato a través de la reacción catalizada por la dihidroxiacetona deshidrogenasa. También podemos llegar a la formación de  $\alpha$ -glicero-fosfato a partir de glucosa, a través de su oxidación directa por la vía de las hexosas monofosfato (Figura 10). Por esta vía, la glucosa 6-fosfato se oxida a través de una serie de reacciones de las que el 6-fosfogluconato es un metabolito intermedio, llegando finalmente a formarse el gliceraldehído-3-fosfato, que es convertido a dihidroxiacetona fosfato y ésta a  $\alpha$ -glicero-fosfato.

La contribución relativa de cada una de estas vías para la síntesis del  $\alpha$ -glicero-fosfato varía de unos tejidos a otros y en función de la situación nutritiva, endocrina, etc., del individuo. Sin embargo, hemos de indicar que la glicólisis es la vía que por lo general contribuye en mayor proporción

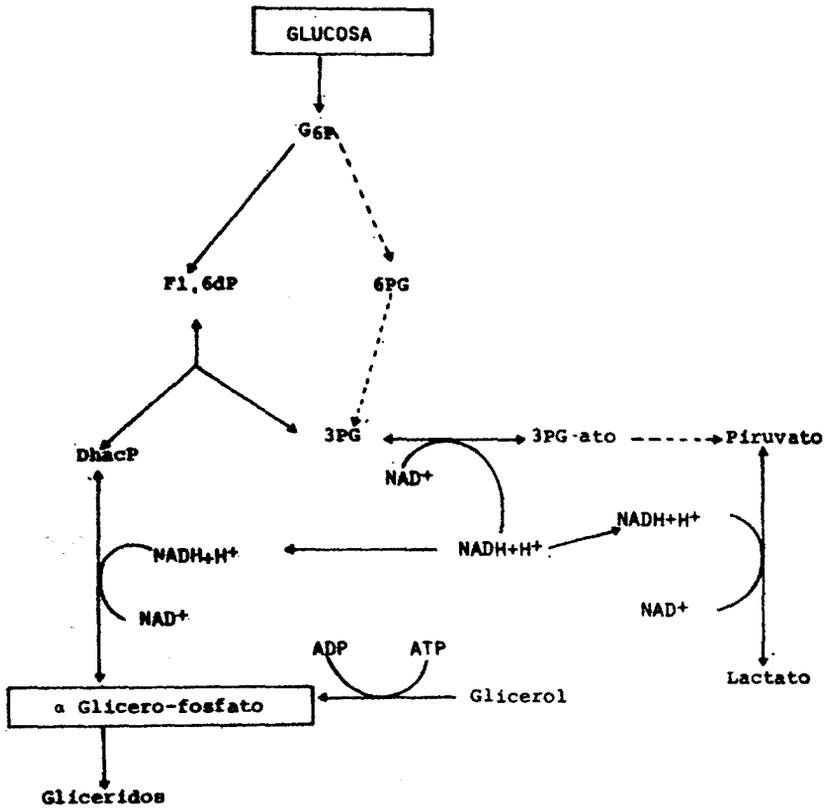


Fig. 10.—Formación de  $\alpha$  Glicero-fosfato y factores que influyen en el proceso. Abreviaturas: 6PG, 6-fosfo-gluconato; DhacP, dihidroxiacetona-fosfato; 3 PG-ato, 3-fosfoglicerato; 3 PG, 3-fosfogliceraldehido; otras, como en Fig. 9.

a la síntesis del  $\alpha$ -glicero-fosfato utilizado para la formación de glicéridos.

Una vez que conocemos la procedencia de los dos sustratos que participan en la síntesis de los glicéridos neutros, los derivados acilados del CoA y el  $\alpha$ -glicero-fosfato, vamos a analizar la síntesis de los triglicéridos propiamente dicha. El proceso se resume en la Fig. 11 y lleva consigo la incorporación sucesiva de grupos acilos de ésteres del CoA (acil-CoA) a la molécula de glicerol. Las dos primeras adiciones se realizan sobre el  $\alpha$ -glicero-fosfato, mientras que la tercera es sobre el diglicérido libre, formado tras la liberación hidrolítica del fosfato.

Aunque no se conoce completamente la especificidad de las enzimas que participan en la síntesis de los triglicéridos, conviene indicar que los residuos insaturados se unen preferentemente al carbono  $\beta$  del  $\alpha$ -glicero-

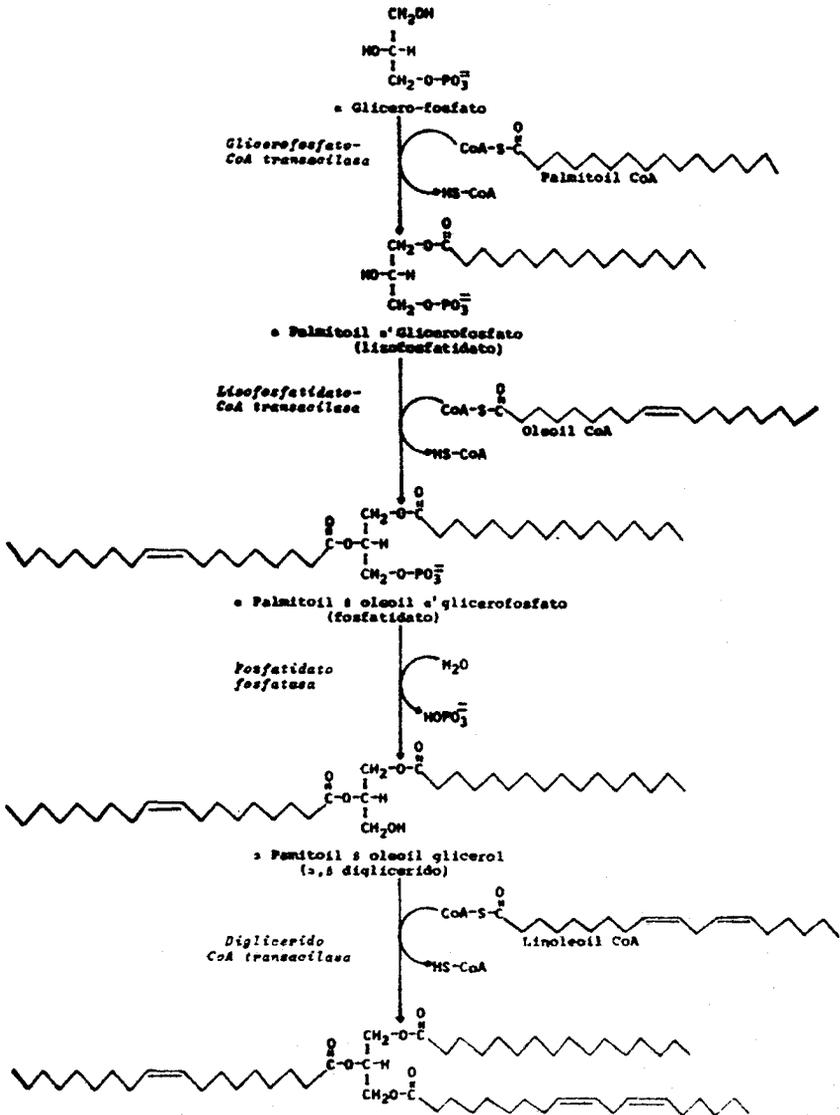


Fig. 11.—Esquema de la síntesis de un triglicérido típico. Los residuos varían de unas moléculas a otras.

fosfato. Ocurre también que, en numerosas ocasiones, una vez que se ha formado la molécula del glicérido completo, hay intercambio de residuos acilos entre distintos glicéridos, por lo que es difícil determinar la procedencia exacta de los distintos átomos de carbono que forman parte de la molécula. Por último, hemos de mencionar que las enzimas que participan en la síntesis de los glicéridos neutros forman parte del retículo endoplásmico de la célula. Así, pues, todo el proceso se realiza en el espacio extramitocondrial, donde al mismo tiempo la síntesis del  $\alpha$ -glicero-fosfato, a partir de la dihidroxiacetona fosfato, lleva consigo la oxidación del NADH (Fig. 10), sirviendo por tanto como uno de los mecanismos de intercambio de electrones entre las mitocondrias y el citoplasma.

### *Biosíntesis de los fosfolípidos.*

Los fosfolípidos son elementos importantes en la estructura de las membranas celulares, ya que contienen residuos hidrofóbicos formados por largas cadenas, que son los ácidos grasos, y regiones hidrofílicas constituidas por las cargas electrostáticas aportadas por grupos fosfato. Los fosfolípidos contienen a su vez bases nitrogenadas (colina o etanolamina) o aminoácidos (serina), que actúan como elementos de unión de los lados hidrofóbicos e hidrofílicos.

En este capítulo vamos a limitarnos a resumir el proceso general de la biosíntesis de los principales grupos de fosfolípidos: fosfoglicéridos, esfingomielinas y cerebrósidos. Recientemente se han publicado artículos de revisión muy completos sobre el tema (Mc MURRAY y cols., 1972; GATT y cols., 1973), donde pueden encontrarse los detalles más específicos que se precisen.

### *Fosfoglicéridos.*

En función de la forma de su síntesis, podemos dividir a los fosfoglicéridos en dos grupos bien definidos. El primero de estos grupos está constituido por los *lipositoles* (fosfatidil inositol), que se sintetizan a partir del fosfatidato (o ácido fosfatídico), y el segundo por las *lecitinas* y *cefalinas*, que se sintetizan a partir de los  $\alpha$ ,  $\beta$  diglicéridos. Las principales reacciones que participan en ambos procesos se reúnen en la Fig. 12.

La síntesis de los lipositoles se realiza con la citidina trifosfato (CTP), reaccionando con el fosfatidato, para dar lugar a un citidin-difosfato-diglicérido, el cual, con el inositol, en presencia de la inositol transferasa, da lugar al fosfatidil inositol.

La síntesis de cefalinas y lecitinas se lleva a cabo de forma parecida, pero la etanolamina o la colina deben ser convertidas previamente a sus formas «activas» (CDP-etanolamina o CDP-colina). Esto se realiza mediante la formación previa de la fosfoetanolamina o la fosfocolina, con la partici-

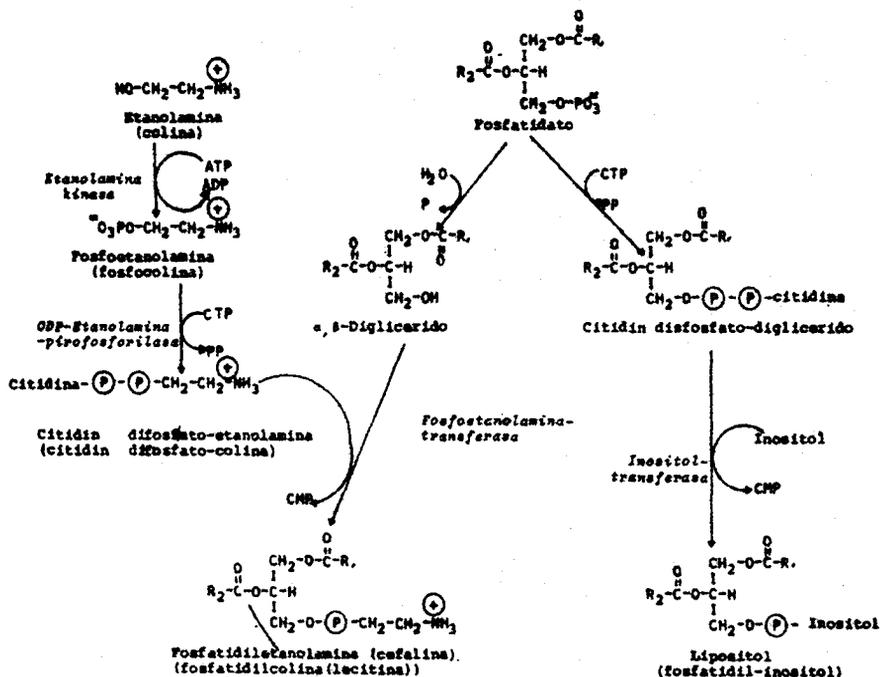
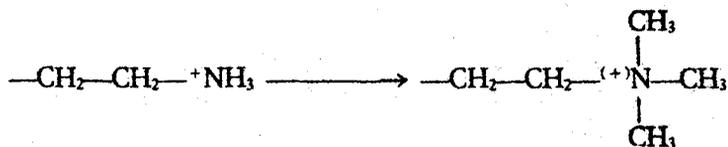
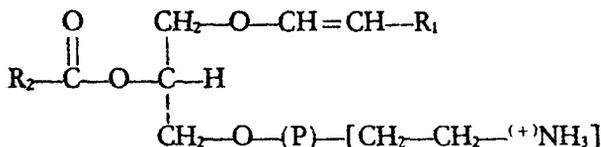


Fig. 12.—Esquema general de la síntesis de los fosfoglicéridos.

pación de ATP como agente fosforilante. Estas formas fosforiladas reaccionan con el CTP, en presencia de la CDP-etanolamina (o colina)-pirofosforilasa, para dar lugar a pirofosfato y CDP-etanolamina o CDP colina. De esta forma, la etanolamina o la colina, reaccionan con el  $\alpha, \beta$  diglicérido, con participación del enzima fosfoetanolamina (colina) transferasa, dando lugar a CMP y fosfatidil etanolamina (cefalina) o fosfatidil colina (lecitina). Las cefalinas pueden transformarse directamente en lecitinas mediante la metilación del residuo de la etanolamina:

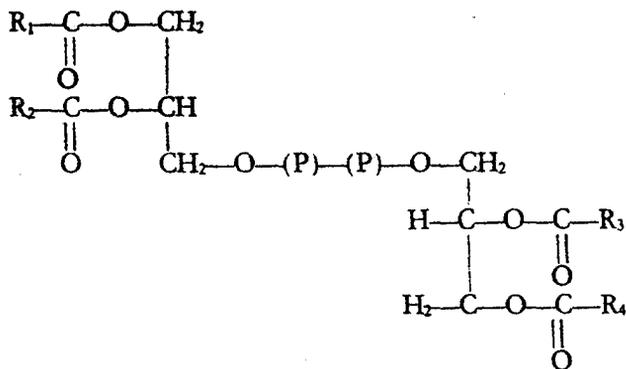


Otros fosfoglicéridos muy semejantes a las cefalinas y lecitinas son los *plasmalógenos*, en cuyo carbono  $\alpha$  (o  $\beta$ ) llevan un radical aldehídico ( $\text{—CH}_2\text{—O—CH=CH—R}$ ):



La biosíntesis de los plasmalógenos se realiza reaccionando un «diglicérido plamalogénico» con la CDP-colina o CDP-etanolamina, de forma similar a como hemos indicado anteriormente para la formación de cefalinas y lecitinas a partir del  $\alpha$ ,  $\beta$  diglicérido.

En la naturaleza existen también fosfoglicéridos más complejos, como son las *cardiolipinas*, que aparecen en las membranas mitocondriales. Una cardiolipina es un  $\alpha$ ,  $\alpha'$ -bis-fosfatidil-glicerol, constituida por dos residuos fosfatídicos unidos por sus fosfatos:



El nombre de cardiolipina se debe a su gran abundancia en el músculo cardíaco, el cual es rico en mitocondrias.

### *Esfingomielinas.*

Las esfingomielinas son fosfolípidos que contienen ácido graso, ácido fosfórico, colina y esfingosina. La esfingosina es un compuesto con una cola hidrocarbonada, dos grupos hidróxilos y un grupo amino (Fig. 13).

La esfingosina se sintetiza por la condensación descarboxilante de la serina y el palmital (forma de aldehído del ácido palmítico), seguida de la oxidación del producto resultante, la dihidro-esfingosina (Fig. 14). Las esfingomielinas se forman en la unión de un grupo fosforilcolina, procedente de la CDP-colina, al grupo hidroxilo de la ceramida, colocado en el carbono 1 (Fig. 14).

### *Cerebrósidos.*

Los cerebrósidos no son fosfolípidos, ya que en su molécula no existe

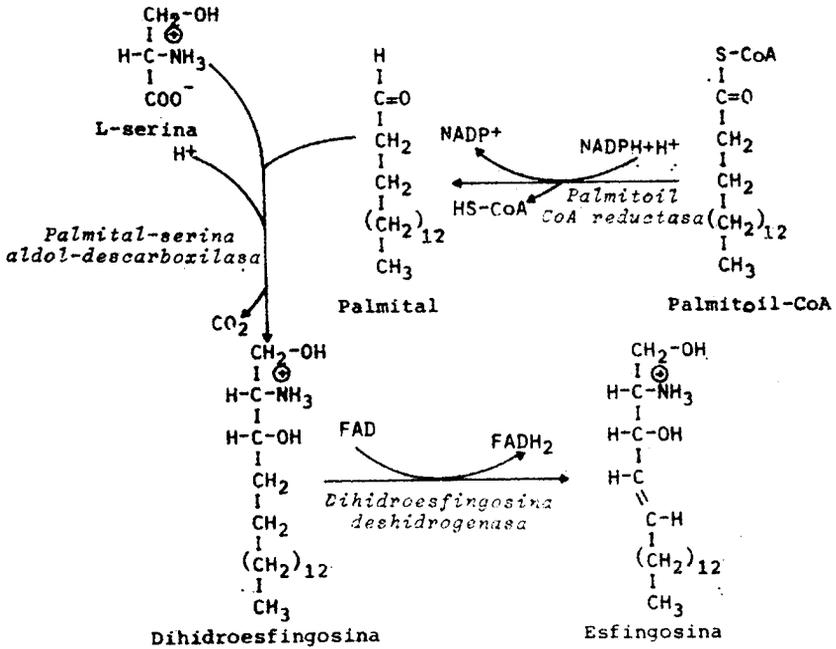


Fig. 13.—Síntesis de la esfingosina a partir de palmitoil-CoA y serina.

el fosfato, pero debido a su naturaleza polar y su estructura similar a las esfingomielinas, los incluimos en este apartado.

Los cerebrósidos o glicolípidos están constituidos por la combinación de esfingosina-ácido graso (ceramida), con una molécula de galactosa unida al hidroxilo del carbono 1 de la ceramida (Fig. 14).

Los cerebrósidos se forman por la transferencia de grupos glicosílicos (en nuestro caso, galactosa), procedentes del complejo uridin difosfato-monosacárido (UDP-galactosa) a la esfingosina, seguida de acilación (Fig. 14).

Los cerebrósidos con galactosa constituyen aproximadamente un 4% del peso del cerebro. Otros tejidos contienen cerebrósidos en los que la molécula de galactosa ha sido sustituida por glucosa o incluso por pequeños oligosacáridos.

Similares a los cerebrósidos son los *gangliósidos*, los cuales son abundantes en las neuronas, aunque también se presentan en otros tejidos. Se forman por la unión de oligosacáridos ramificados, al hidroxilo en el carbono 1 de las ceramidas. Estos oligosacáridos contienen galactosa y N-acetil-galactosamina en la cadena principal, y N-acetil-neuraminato y N-glicolil-neuraminato en las ramificaciones.

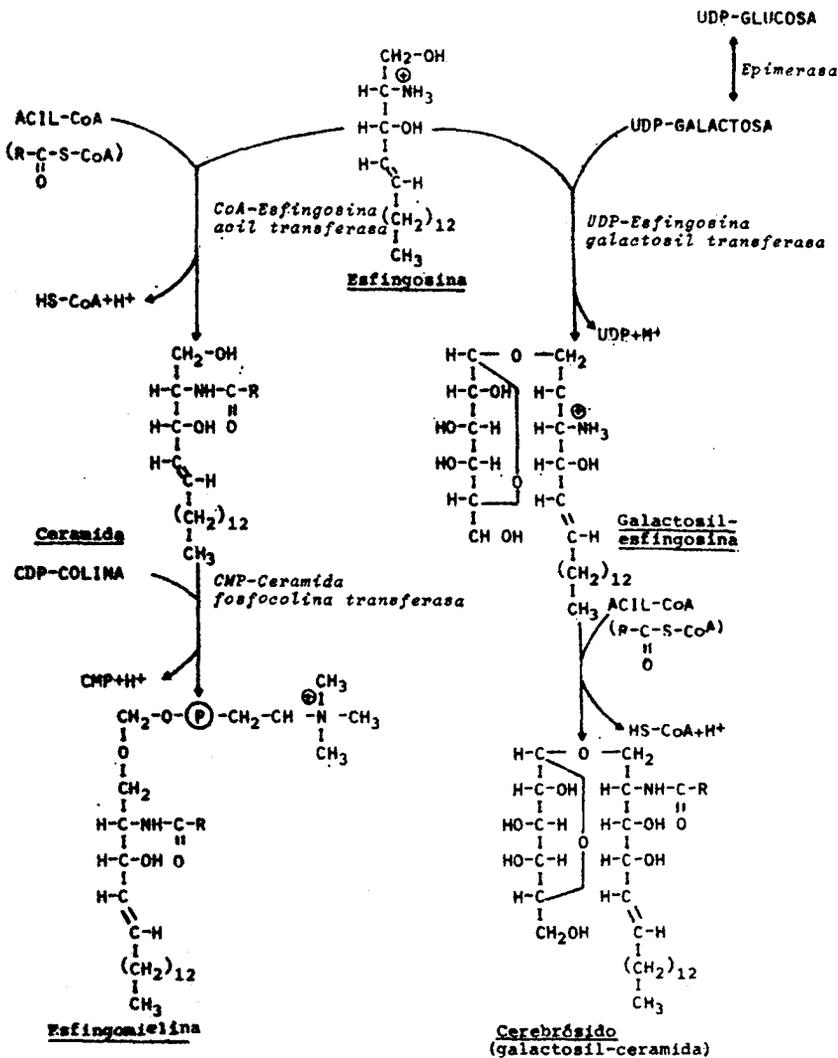


Fig. 14.—Formación de esfingomielinas y cerebrósidos a partir de la esfingosina.

## 5. ACUMULO Y MOVILIZACION DE GRASAS: METABOLISMO DEL TEJIDO ADIPOSO Y SU REGULACION.

### *Introducción al estudio del tejido adiposo.*

Como indicamos al comienzo del capítulo (pág. 29), la grasa es la forma más eficaz de acumular energía en los animales.

La energía se libera cuando las uniones C—C y C—H son oxidadas a C—O y OH, y como las grasas contienen proporcionalmente mayor número de grupos C—C y C—H que los hidratos de carbono y las proteínas, de su oxidación se logra una mayor cantidad de energía. Esto se encuentra potenciado por el hecho de que la insolubilidad de las grasas en agua hace que ésta no se requiera para su acúmulo y, en consecuencia, los depósitos de grasas están constituidos casi en un 100% por lípidos.

El tejido adiposo blanco es el tejido encargado del acúmulo de grasas y está formado por glóbulos de triglicéridos localizados dentro de células especializadas (adipocitos), que llegan a ocupar hasta un 90% de la masa celular. Los adipocitos contienen un núcleo ligeramente aplanado, localizado en una banda estrecha de citoplasma situada en la parte externa del glóbulo de lípidos. Estas células se forman por diferenciación del retículo que rodea a los vasos sanguíneos y del endotelio de los capilares, de tal manera que son parte del sistema retículo-endotelial, que se encarga a su vez de la formación de las células sanguíneas.

Estas células de elevado contenido en grasas se asocian en forma de tejido adiposo, el cual tiende a concentrarse bajo la piel (subcutáneo), alrededor de los vasos sanguíneos profundos y en la cavidad abdominal. El tejido adiposo es un tejido relativamente joven desde el punto de vista evolutivo, ya que generalmente no se encuentra en animales inferiores, en los que la grasa puede acumularse en grandes proporciones en el hígado, como ocurre en los peces cartilagosos, en el músculo, como es el caso en los peces óseos (salmón), o en órganos especializados, como los cuerpos grasos en los insectos.

A pesar de tener una forma difusa, el tejido adiposo está bien organizado, con abundantes capilares que le facilitan un efectivo riego sanguíneo y con terminaciones nerviosas para su estimulación. Los estudios bioquímicos demuestran que esta organización es también funcional, ya que el tejido no sólo capta y acumula lípidos de la sangre, sino que se encuentran sometidos a un rígido control nervioso y hormonal.

El tejido adiposo no es solamente un elemento de acúmulo de energía para el organismo, sino que ejerce otras funciones de gran importancia. Así, actúa como protector de los órganos internos más delicados, tales como el corazón y los riñones, y como aislante térmico para evitar la pérdida del calor corporal.

Independientemente del tejido adiposo blanco, o tejido adiposo propiamente dicho, existe otro tipo, el tejido adiposo marrón, que tiene una distribución más reducida que el anterior y solamente aparece en ciertas especies y en determinadas épocas de su vida (hibernadores, roedores, hombre recién nacido, etc.). El tejido adiposo marrón tiene características histológicas y metabólicas distintas al tejido adiposo blanco, por lo que al final de este apartado dedicaremos una sección a describir sus aspectos metabólicos más destacados (pág. 70).

#### *Origen de los triglicéridos acumulados.*

En períodos cortos de ayuno, satisfacemos nuestras continuas necesidades energéticas a expensas de la utilización del glucógeno acumulado en los distintos tejidos, y especialmente el hígado, sin necesidad de recurrir a un aumento de la movilización de los lípidos del tejido adiposo. En forma inversa, cuando comemos, los compuestos carbonados que ingerimos son utilizados, en primer lugar, para satisfacer las necesidades de la oxidación fosforilativa (formación de ATP en la cadena respiratoria), y en segundo lugar, para restaurar las reservas del glucógeno que se hayan utilizado. Una vez que estas necesidades han quedado satisfechas, el exceso de sustancias carbonadas son acumuladas en forma de triglicéridos en el tejido adiposo.

Como ya hemos visto anteriormente, una molécula de triglicérido está constituida por tres residuos de ácidos grasos y un glicerol, que aporta el menor número de átomos de carbono. Así, si consideramos que un triglicérido típico tiene un total de 55 átomos de carbono, 52 de ellos corresponden a los residuos de ácidos grasos y solamente 3 al glicerol. En consecuencia, el aspecto cuantitativamente más importante de la reserva de grasas corresponde al acúmulo de residuos acilados de cadena larga, los cuales pueden proceder de las grasas ingeridas con la dieta o de su síntesis endógena a partir de acetyl-CoA (pág. 58). Como ya hemos indicado, el acetyl-CoA puede proceder a su vez de glucosa y aminoácidos, y éstos de hidratos de carbono y proteínas, de tal forma que un exceso de cualquier principio inmediato en la dieta puede ser acumulado en forma de triglicérido en el tejido adiposo.

#### *Captación de triglicéridos por los tejidos.*

Los triglicéridos procedentes de la absorción intestinal de las grasas circulan por sangre en forma de quilomicrones (pág. 37). Aunque no se conoce con exactitud la distribución cuantitativa de estos quilomicrones entre los distintos tejidos, la cual depende a su vez de las circunstancias alimenticias, hormonales, etc., del individuo, parece bien establecido que una pequeña fracción de los mismos es inicialmente captada por el hígado (ROBINSON, 1970). Esto tiene un interés fisiológico, ya que de esta forma el hígado

extrae de los lípidos de la ingesta los ácidos grasos esenciales que no pueden ser sintetizados por el organismo, los cuales, a su vez, son imprescindibles con fines biosintéticos específicos, como es la formación de los fosfolípidos de las membranas celulares.

Otros tejidos, entre los que hemos de destacar al tejido adiposo y el corazón, están capacitados para utilizar los quilomicrones, aunque aún desconocemos el mecanismo exacto por el que esto se lleva a cabo. Está sin embargo bien establecido que los triglicéridos no penetran en las células sin haberse hidrolizado previamente a ácidos grasos y glicerol.

La hidrólisis de los triglicéridos que llegan en forma de lipoproteínas (quilomicrones y lipoproteínas de baja densidad) al tejido adiposo y otros tejidos está catalizada por la enzima denominada lipoproteína lipasa. Esta enzima se encuentra localizada en la parte externa de los adipocitos (y células musculares), probablemente asociada con las células endoteliales de las paredes de los capilares (ROBINSON, 1970). Por la acción de la lipoproteína lipasa, los triglicéridos son hidrolizados a ácidos grasos y glicerol, que pueden ser utilizados por el tejido adiposo para su esterificación o ser transportados a través de la sangre para ser captados por otros tejidos.

Ante la presencia de compuestos con elevada cantidad de cargas positivas, como es la heparina, la lipoproteína lipasa es liberada de las paredes de los capilares a la sangre, pudiendo ejercer su actividad lipolítica con mayor facilidad al aumentar su asequibilidad a las lipoproteínas plasmáticas.

La lipoproteína lipasa participa directamente en el mecanismo del acúmulo de grasas y, de hecho, la variación de la actividad de este enzima se correlaciona directamente con la variación en la velocidad de captación de triglicéridos por los distintos tejidos. Así, por ejemplo, la captación de triglicéridos por el tejido adiposo disminuye con el ayuno y esto coincide con una disminución de la actividad del enzima en el mismo tejido; por el contrario, la realimentación después del ayuno produce un drástico aumento de la captación de triglicéridos por dicho tejido y esto se presenta acompañado por un aumento de la actividad del enzima.

Aunque la regulación de la lipoproteína lipasa no se conoce totalmente, se ha demostrado que el AMP cíclico inhibe su actividad (WING y cols., 1968), mientras que los ácidos grasos libres parecen actuar en efectores de la misma (NIKKILA y cols., 1968).

### *Esterificación de ácidos grasos y glicerol.*

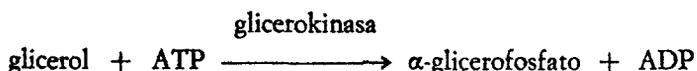
Una vez que los triglicéridos han sido hidrolizados por la acción de la lipoproteína lipasa, los productos de la reacción, ácidos grasos libres y glicerol, pueden penetrar en las células para su oxidación o esterificación. La esterificación implica la previa activación de los ácidos libres a derivados acilados del CoA y del glicerol a  $\beta$ -glicerofosfato, como ya hemos indicado (pág. 56).

Los derivados acilados del CoA procedentes de los triglicéridos, que llegan de la sangre y han sido hidrolizados por la lipoproteína lipasa y captados por el tejido, y los sintetizados dentro del tejido, pueden esterificarse con glicerofosfato de distintas procedencias. El  $\alpha$ -glicerofosfato puede formarse en la glicólisis mediante la formación de dihidroxiacetona fosfato y reducción catalizada por la glicerofosfato deshidrogenasa (ver pág. 56 y Fig. 10), y de hecho es bien conocido que esta es la fuente principal del glicerofosfato utilizado para la esterificación en tejido adiposo.

Otra fuente de glicerofosfato en todos los tejidos es el piruvato. La conversión de piruvato a glicerofosfato puede lograrse por una vía parcialmente inversa de la glicólisis, la cual implica la participación de las enzimas irreversibles que no corresponden a esta vía metabólica, sino a la de gluconeogénesis, la piruvato carboxilasa y la fosfoenolpiruvato carboxikinasa (Figura 15).

Aunque en el tejido adiposo no existen todas las enzimas que participan en la gluconeogénesis, y por lo tanto no está capacitado para fabricar glucosa, sí que tiene piruvato carboxilasa y fosfoenolpiruvato carboxikinasa (BALLARD y cols., 1967), así como todos los enzimas glicolíticos, y por consiguiente está capacitado para fabricar  $\alpha$ -glicerofosfato a partir de piruvato. A esta vía metabólica se la ha denominado glicerogénesis y se ha demostrado que en determinadas circunstancias puede contribuir en considerable proporción a la formación del glicerol de los glicéridos (DOUGHERTY y cols., 1973; GORIN y cols., 1969).

Una última fuente de  $\alpha$ -glicerofosfato es el propio glicerol, que mediante la glicerokinasa puede ser fosforilado:



Aunque la presencia de glicerokinasa en hígado, riñón y otros tejidos se conoce desde 1937 (KALCKAR), WIELAND y SUYTER, en 1957, llegaron a la conclusión de que el tejido adiposo carecía del enzima. Posteriormente, ROBINSON y NEWSHOLME han descrito la presencia de glicerokinasa en el tejido adiposo, pero se viene admitiendo que su actividad es tan baja que este tejido no fosforila al glicerol para su esterificación. En contra de esta asunción, nosotros hemos demostrado repetidas veces y en distintas situaciones experimentales (HERRERA, AYANZ, MONTOYA DOMÍNGUEZ y LAMAS, 1970, 1972, 1973, 1974), que el tejido adiposo de rata incubado «in vitro» utiliza glicerol- $C^{14}$  para la formación de  $CO_2$ , glicerol de glicéridos, e incluso de ácidos grasos radioactivos. La utilización del glicerol se observa especialmente aparente cuando la actividad específica del trazador se corrige por su continua dilución por el glicerol no radioactivo liberado por el tejido durante el tiempo de incubación, lo cual ha sido descartado u olvidado por otros

autores. Aún desconocemos si la utilización directa del glicerol es también aparente en el tejido adiposo humano y si esta vía juega un papel fisiológico importante en el metabolismo lipídico del individuo, pero es evidente que ha de tenerse en consideración para comprender el mecanismo de esterificación en el tejido cuando la asequibilidad de glucosa para la formación de  $\alpha$ -glicerofosfato está disminuida, como ocurre en el ayuno, en la diabetes, en el hipertiroidismo y en otras condiciones fisiológicas o patológicas.

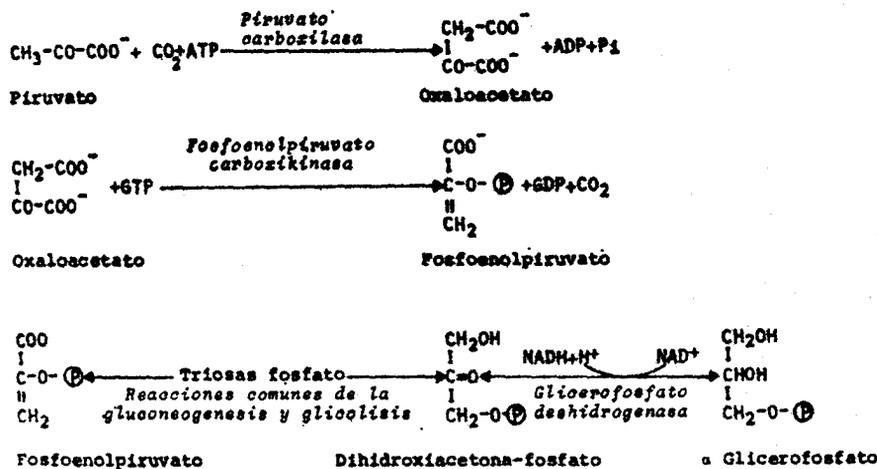
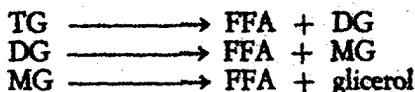


Fig. 15.—Formación de  $\alpha$ -glicerofosfato a partir de piruvato (glicerogénesis).

### Movilización de grasas por el tejido adiposo.

Como ya hemos indicado, el organismo acumula las grasas en forma de triglicéridos en el tejido adiposo. Estos triglicéridos han de hidrolizarse a ácidos grasos (FFA) y glicerol antes de ser transportados a otros tejidos. Esta hidrólisis se realiza dentro de los adipocitos y es catalizada por una lipasa distinta a la lipoproteína lipasa anteriormente descrita (pág. 37), denominada «lipasa sensible a las hormonas» o «lipasa» propiamente dicha.

La hidrólisis de los triglicéridos (TG) se denomina lipólisis y se realiza en tres etapas en las que se forman como productos intermedios de los diglicéridos (DG) y monoglicéridos:



La lipasa que cataliza esta hidrólisis es un sistema enzimático formado por tres enzimas distintos: lipasa de triglicéridos, de diglicéridos y de monoglicéridos. La actividad de las dos últimas enzimas es de 10 a 100 veces superior a la de la primera, por lo cual la lipasa de triglicéridos es la enzima que regula todo el proceso. Como tal enzima regulador, la lipasa de triglicéridos cataliza una reacción que no llega al equilibrio de su actividad se encuentra controlada por factores independientes a la concentración del sustrato. Así, su actividad está regulada por numerosos factores, entre los que destaca el AMP cíclico, cuya concentración depende a su vez del efecto de numerosas hormonas sobre el tejido (Fig. 16).

Aumentando la concentración de AMP cíclico al activar a la adenil-ciclasa o al inhibir a la fosfodiesterasa (Fig. 16), distintas hormonas (catecolaminas, hormona del crecimiento, ACTH y glucagón entre las de mayor papel fisiológico) y compuestos (teofilina y cafeína), producen un aumento de la lipólisis. Por el contrario, hormonas como la insulina, que producen una disminución de la concentración de AMP cíclico en el tejido, tienen efectos antilipolíticos.

La liberación de los ácidos grasos por el tejido adiposo no depende solamente de la actividad lipolítica del mismo, ya que la reesterificación de los ácidos grasos para la formación de triglicéridos puede jugar un papel importante en modular la cantidad de ácidos grasos que salen a la sangre.

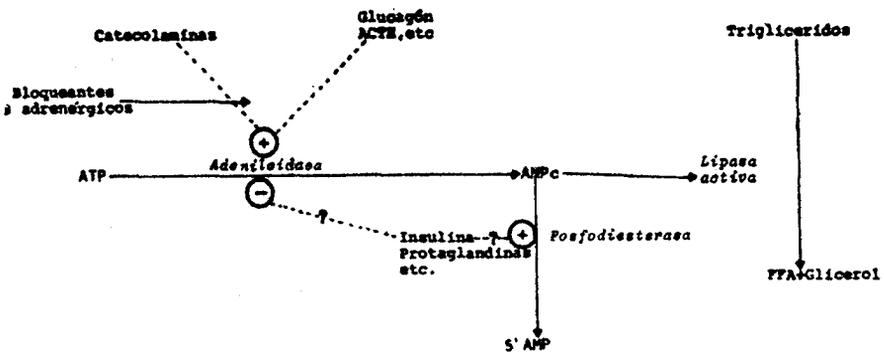


Fig. 16.—Modulación hormonal de los niveles de AMPc en tejido adiposo. El AMPc activa a la lipasa que cataliza la hidrólisis intracelular de los triglicéridos.

Estos dos procesos se llevan a cabo de forma simultánea y aunque no conocemos con exactitud la actividad relativa de los mismos en las distintas condiciones fisiológicas, es evidente que de ella depende la cantidad de grasas que son movilizadas por el tejido en un momento determinado.

## *Resumen del metabolismo del tejido adiposo.*

Los triglicéridos acumulados en el tejido adiposo proceden de dos fuentes bien definidas: la síntesis endógena y las lipoproteínas que a él llegan a través de la sangre (Fig. 17). La síntesis endógena de triglicéridos utiliza como sustrato fundamental a la glucosa procedente de fuera del tejido, ya que éste no está capacitado para sintetizarla. La glucosa aporta, por un lado, el acetil-CoA para la síntesis de acil-CoA (lipogénesis), y con ello los radicales acilados de cadena larga de las moléculas de triglicéridos, y por otro lado, la dihidroxiacetona-fosfato, que, mediante su reducción a  $\alpha$ -glicerofosfato (o glicerol-P), va a dar lugar finalmente al glicerol de los glicéridos (Fig. 17). Las lipoproteínas, al llegar a las paredes externas de los adipocitos, son hidrolizadas por la lipoproteína lipasa, dando lugar a ácidos grasos y glicerol, los cuales pueden pasar a sus respectivas formas activas (acil-CoA y  $\alpha$ -glicerofosfato) y ser reesterificados dentro del tejido o volver a la sangre para ser utilizados por otros tejidos (Fig. 17). Como se visualiza en la Fig. 17, la fosforilación del glicerol es activada por la glucosa, la cual aporta el ATP necesario para dicho proceso, como se ha demostrado recientemente (DOMÍNGUEZ y HERRERA, 1974).

La movilización de los triglicéridos acumulados en el tejido adiposo implica su hidrólisis, catalizada por la lipasa sensible a las hormonas y posterior difusión de los ácidos grasos libres y del glicerol hacia el exterior de los adipocitos. Estos productos de la lipólisis pueden ser reesterificados dentro del tejido, lo que supone un continuo intercambio de radicales entre las moléculas de triglicéridos y entre éstas y los residuos acilados o de glicerol de otras procedencias (sintetizados a partir de glucosa o captados del exterior) (Fig. 17).

Conviene destacar que aunque hasta la actualidad se consideraba que el tejido adiposo carecía de glicerokinasa suficiente para fosforilar al glicerol, los resultados más recientes de nuestro laboratorio refutan esta asunción, de forma que para comprender el metabolismo intrínseco del tejido y su regulación no puede descartarse su capacidad de utilizar el glicerol.

### *Tejido adiposo marrón.*

Aunque en humanos adultos, el tejido adiposo marrón es escaso, en los recién nacidos es abundante, localizándose en la parte superior y dorsal de tórax y en el cuello, y en pequeñas cantidades alrededor de las suprarrenales y riñones y en las regiones peri-anal-inguinal. Este tejido se presenta también en los animales hibernantes, en animales de climas fríos y en recién nacidos de otras especies. Esta asociación del tejido adiposo marrón con la necesidad de mecanismos especiales para la producción de calor en estos animales ha llevado a la idea generalizadora de que es un tejido altamente especializado para la producción de calor, lo cual es muy distinto de la función



En el tejido adiposo marrón las mitocondrias parecen carecer de mecanismos de acoplamiento entre la oxidación a través de la cadena respiratoria y la fosforilación ( $\text{ADP} + \text{Pi} \longrightarrow \text{ATP}$ ). Esto origina que para una misma cantidad de sustrato oxidado, la producción de enlaces ricos de energía en forma de ATP está disminuida y la de calor aumentada, con relación a otros tejidos.

Mientras que en mitocondrias procedentes de otros tejidos el rendimiento de la oxidación fosforilativa (formación de ATP acoplada con la cadena respiratoria) está controlada por la concentración de ATP y ADP, en las del tejido adiposo marrón se desconoce el mecanismo que rige el proceso. Es posible que en este control participe la velocidad de degradación de triglicéridos, la cual a su vez está regida por factores nerviosos y endocrinos.

## 6. OXIDACION DE LOS ACIDOS GRASOS.

### *Introducción.*

Los ácidos grasos que circulan por la sangre procedentes en su mayor parte de la hidrólisis de los triglicéridos en el tejido adiposo, son captados por distintos tejidos (hígado, corazón, riñones, pulmones, testículos, cerebro e incluso el mismo tejido adiposo), para su posterior metabolización. El paso de los ácidos grasos a través de la membrana celular no parece llevarse a cabo por un transporte activo, dependiendo, al menos parcialmente, de la concentración de FFA en la sangre (SCOTT y cols., 1962). La finalidad metabólica de estos ácidos grasos dentro de la célula depende de la situación nutritiva del animal, de su estado endocrino y de la temperatura de su medio ambiente. Los ácidos grasos pueden ser metabolizados a través de distintas vías: oxidación, esterificación o conversión a otros ácidos grasos (por acortamiento o alargamiento de su cadena o por saturación).

En el presente apartado vamos a dedicar atención al proceso de oxidación de los ácidos grasos, el cual, desde los trabajos de KNOOP en 1905, sabemos que se realiza rompiendo la molécula de dos en dos átomos de carbono, precisamente en los átomos situados en posición  $\beta$  con relación al grupo carboxilo. De ahí que el proceso se le denomine  $\beta$ -oxidación.

La  $\beta$ -oxidación se realiza en las mitocondrias, donde se localizan las enzimas que la catalizan, las cuales se encuentran íntimamente asociadas con las que participan en la cadena respiratoria. El proceso de la  $\beta$ -oxidación supone la conversión de los ácidos grasos en acetyl-CoA, y todo el sistema se encuentra acoplado con la fosforilación del ADP y ATP.

### *$\beta$ -oxidación de los ácidos grasos.*

Para que los ácidos grasos que penetran en la célula puedan oxidarse, han

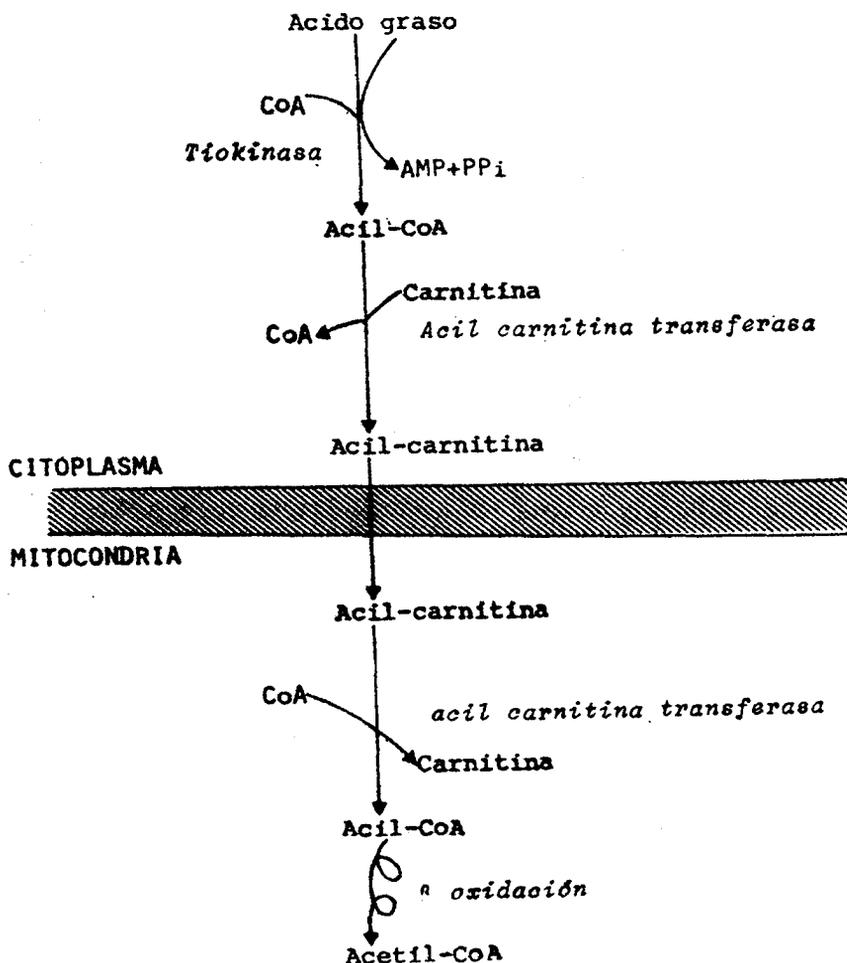


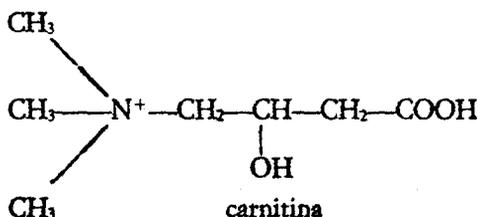
Fig. 18.—Los ácidos grasos que llegan al citoplasma han de atravesar la membrana mitocondrial en forma de acil-carnitina para poder ser utilizados como sustratos para la oxidación. El proceso también implica la activación de los ácidos grasos a acil-CoA.

de transformarse en el mismo citoplasma en su derivado activo: acil-CoA. El paso de ácido graso a acil-CoA es el único, de toda su degradación, que requiere energía a partir de ATP. En presencia de ATP y coenzima A, la enzima tiokinasa cataliza la síntesis de acil-CoA (Fig. 18). La membrana mitocondrial es impermeable a los derivados acilados del coenzima A, por lo que éstos han de convertirse a acil-catalizado por la acil-carnitina trans-

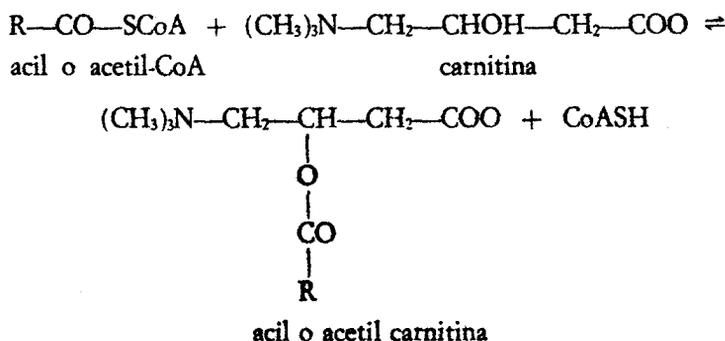
ferasa, que también se encuentra dentro de las mitocondrias, donde facilita la reconversión de la acil-carnitina en acil-CoA, que sigue ya el proceso de la  $\beta$ -oxidación (Fig. 18).

*Papel de la carnitina en el metabolismo de los ácidos grasos.*

Durante varios años permaneció confusa la forma en que los ácidos grasos en su forma activa (acil-CoA) eran asequibles a las enzimas que catalizan la  $\beta$ -oxidación dentro de las mitocondrias, pero esto ha quedado esclarecido tras el descubrimiento del papel de la carnitina ( $\beta$ -hidroxi- $\gamma$ -trimetil amino butirato) en los tejidos animales por FRITZ:



La carnitina actúa como transportador de radicales ácidos de cadena larga (acil-CoA) y corta (acetil-CoA, por ejemplo) entre los compartimentos mitocondrial y citoplasmático de la célula. El intercambio de coenzima A y carnitina se realiza de la forma siguiente:



El intercambio de los ésteres del CoA y de la carnitina está catalizado por dos enzimas distintos: a) la acetil-CoA carnitina transferasa, específica para el acetil-CoA y otros derivados acilados de cadena corta, y b), la acil-CoA-carnitina acil transferasa (o acil carnitina transferasa), específica para los acilos de cadena larga. Detalles de las características cinéticas de estas dos enzimas pueden encontrarse en una revisión de BRESSLER sobre el tema, donde al mismo tiempo se trata de la compartimentación mitocondrial de los metabolitos que participan en esta vía.

La especificidad de la acetil-CoA carnitina transferasa y de la acil carnitina transferasa, así como la necesidad de derivados acilados de cadena larga del CoA para la  $\beta$ -oxidación en las mitocondrias y de acetil-CoA para la lipogénesis en el citoplasma, permite la formación de un ciclo de continuo intercambio de materiales entre el exterior e interior de las mitocondrias.

Este ciclo puede esquematizarse como se indica en la Fig. 19, y aunque en circunstancias fisiológicas no coinciden en paralelo las variaciones de lipogénesis y  $\beta$ -oxidación (por lo general, la lipogénesis está aumentada en condiciones de una  $\beta$ -oxidación inhibida, y viceversa), permite visualizar el continuo aporte de sustratos a los compartimentos celulares donde van a ser metabolizados.

### *Acido graso oxidasa.*

Las enzimas que catalizan la  $\beta$ -oxidación se conocen colectivamente con el nombre de «ácido graso oxidasa». Una vez en el interior de las mitocondrias, los derivados acilados del CoA pierden dos átomos de hidrógeno de sus carbonos  $\alpha$  y  $\beta$ , dando lugar a un  $\alpha$ ,  $\beta$  insaturado (Fig. 20, reacción 1). Esta reacción es catalizada por la acil-CoA deshidrogenasa, que utiliza una flavoproteína (FAD-proteína) como coenzima oxidante, la cual pasa a su forma reducida (FADH<sub>2</sub>-proteína) y puede ser posteriormente reoxidada a través de la cadena respiratoria cediendo la energía necesaria para la fosforilación de dos moléculas de ADP (formación de 2ATP). En el siguiente paso de la  $\beta$ -oxidación hay adición de agua para saturar al doble enlace, formándose el  $\beta$ -hidroxi-acil-CoA (Fig. 20, reacción 2), lo cual es catalizado por la enoil hidrasa. El  $\beta$ -hidroxi-acil-CoA sufre una deshidrogenación en el carbono en  $\beta$ , transformándose el hidróxilo en grupo cetónico y dando lugar al  $\beta$ -ceto-acil-CoA (Fig. 20, reacción 3). La reacción es catalizada por la  $\beta$ -hidroxi-acil-CoA deshidrogenasa, la cual utiliza como coenzima oxidante el NAD, que es reducido a NADH. El NADH también puede ser reoxidado a través de la cadena respiratoria, y la energía que se libera en el proceso permite la formación de tres moléculas de ATP. En la última reacción del proceso (Fig. 20, reacción 4), el  $\beta$ -ceto-acil-CoA es roto en la posición  $\beta$  por la tiokinasa, que cataliza el proceso en el cual se incorpora una molécula de coenzima A. Así, pues, el resultado de esta reacción es la formación de carbono menos (n-2) que el sustrato inicial del proceso. Esta molécula de acil (n-2)-CoA vuelve a entrar en la vía oxidativa y, de esta forma, los derivados acilados de cadena larga del CoA son degradados completamente hasta acetil-CoA, que es considerado el producto final de la  $\beta$ -oxidación.

La oxidación de los ácidos grasos puede ser completa, en cuyo caso las moléculas de acetil-CoA formadas en el proceso entran en el ciclo de los ácidos tricarbóxicos para su oxidación a CO<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O.

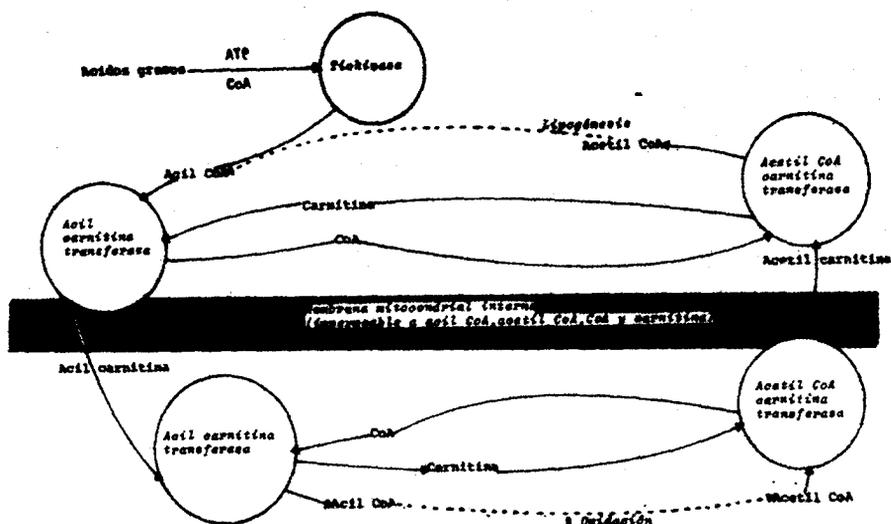


Fig. 19.—Transferencia de grupos acilos de cadena larga y de grupos acetilos a través de la membrana mitocondrial.

### Regulación de la oxidación de los ácidos grasos.

El principal lado de regulación del proceso de la  $\beta$ -oxidación de los ácidos grasos se encuentra en su asequibilidad, en forma de acil-CoA, a la «ácido graso oxidasa» intramitocondrial. Los ácidos grasos son convertidos en acil-CoA en el espacio extramitocondrial, y puesto que la membrana de las mitocondrias es impermeable a estos derivados, tiene que participar el sistema enzimático de la carnitina-acil transferasa para que los mismos puedan atravesar dicha membrana. Hay numerosos trabajos (NEWSHOLME y cols., 1973) que demuestran que la actividad de las enzimas que catalizan las reacciones de transferencia entre carnitina y CoA (Fig. 19) regulan el paso de dichos derivados acilados del CoA a través de la membrana mitocondrial y, por tanto, su asequibilidad para la  $\beta$ -oxidación. El mecanismo por el que puede ser regulada la actividad de la carnitina-acil transferasa es aún desconocido.

Puesto que la velocidad de la oxidación de los ácidos grasos depende de la asequibilidad de sustrato, ésta depende a su vez de la concentración intracelular de ácidos grasos, la cual es modulada en última instancia por la concentración de ácidos grasos en plasma. Así, pues, existe una relación directa entre las variaciones de niveles de ácidos grasos libres en la sangre y la velocidad de su oxidación por distintos tejidos (MAYERS, 1970).

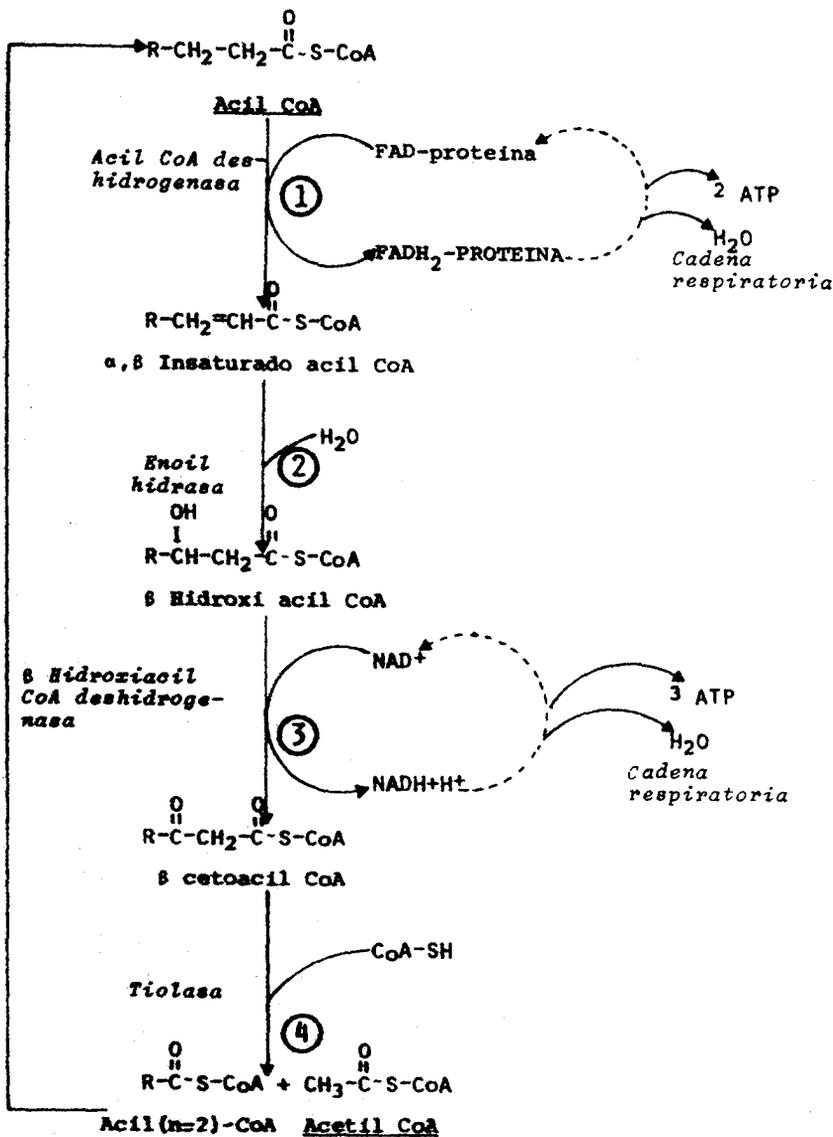


Fig. 20.—Esquema de la oxidación de los ácidos grasos.

### *Cuerpos cetónicos.*

En condiciones de una elevada oxidación de ácidos grasos, el hígado fabrica una considerable cantidad de cuerpos cetónicos, que pasan por difusión a la sangre. Los cuerpos cetónicos son tres:  $\beta$ -hidroxibutirato ( $\text{CH}_3\text{—CHOH—CH}_2\text{—COOH}$ ), aceto acetato ( $\text{CH}_3\text{—CO—CH}_2\text{—COOH}$ ) y acetona ( $\text{CH}_3\text{—CO—CH}_3$ ). La última no tiene importancia fisiológicas, ya que, por lo general, se encuentra en pequeñas cantidades y además procede de la descarboxilación espontánea del acetoacetato.

Aunque inicialmente fueron considerados como desechos metabólicos que únicamente se acumulaban en la sangre en circunstancias patológicas, como en la diabetes, a partir de los años 30 quedó establecido el que los cuerpos cetónicos podían ser utilizados por ciertos tejidos extrahepáticos, e incluso se sugirió que ésta podía ser la forma en la que estos tejidos utilizaran las grasas. De hecho, ahora sabemos que los cuerpos cetónicos juegan un papel importante en la homeostasis del individuo, ya que actúan como carburantes metabólicos para el músculo y el cerebro, al mismo tiempo que modulan, por medio de servorregulación, la movilización de ácidos grasos del tejido adiposo (la inhiben), y en consecuencia la llegada al hígado de los propios sustratos de su síntesis.

La concentración de cuerpos cetónicos en la sangre de mamíferos alimentados *ad libitum* generalmente no excede de 1 mg/100 ml (en equivalentes de acetona), y por la orina no se pierden más de 1 mg. durante 24 horas, en el caso del hombre. La «cetonemia» supone un aumento de la concentración de cuerpos cetónicos en la sangre, y la «cetonuria» en la orina, denominándose a la situación en conjunto «cetosis». El acetoacetato y el  $\beta$ -hidroxibutirato son ácidos débiles que en condiciones normales no varían el pH de la sangre, gracias a la acción de los tampones fisiológicos. Sin embargo, en casos de cetosis pronunciada, el pH sanguíneo puede descender, apareciendo la «cetoacidosis».

La forma más común y simple de cetosis aparece con el ayuno, cuando la cantidad de carbohidratos asequibles (glucógeno hepático y carbohidratos de la dieta) disminuye y hay una elevada movilización de ácidos grasos del tejido adiposo, que son preferentemente oxidados en el hígado. Este cuadro es muy similar en otras muchas condiciones metabólicas, pero puede aparecer aumentado, dando lugar a los estados patológicos que se observan en la diabetes mellitus, ayuno, en el embarazo, etc.

### *Biosíntesis de los cuerpos cetónicos (cetogénesis).*

Aunque podría considerarse que la síntesis de cuerpos cetónicos se lleva a cabo a través de la misma vía de oxidación de los ácidos grasos, está bien establecido que se realiza a partir de acetyl-CoA por la vía del hidroximetilglutaril-CoA, a veces conocido como el «ciclo de Lynen» (JAENICKE y cols.,

1960). El primer paso supone el acoplamiento de dos moléculas de acetil-CoA, catalizado por la acetoacetyl-CoA tiolasa (Fig. 21). El producto de esta reacción, el acetoacetyl-CoA, es transformado al hidroximetil-glutaril-CoA me-

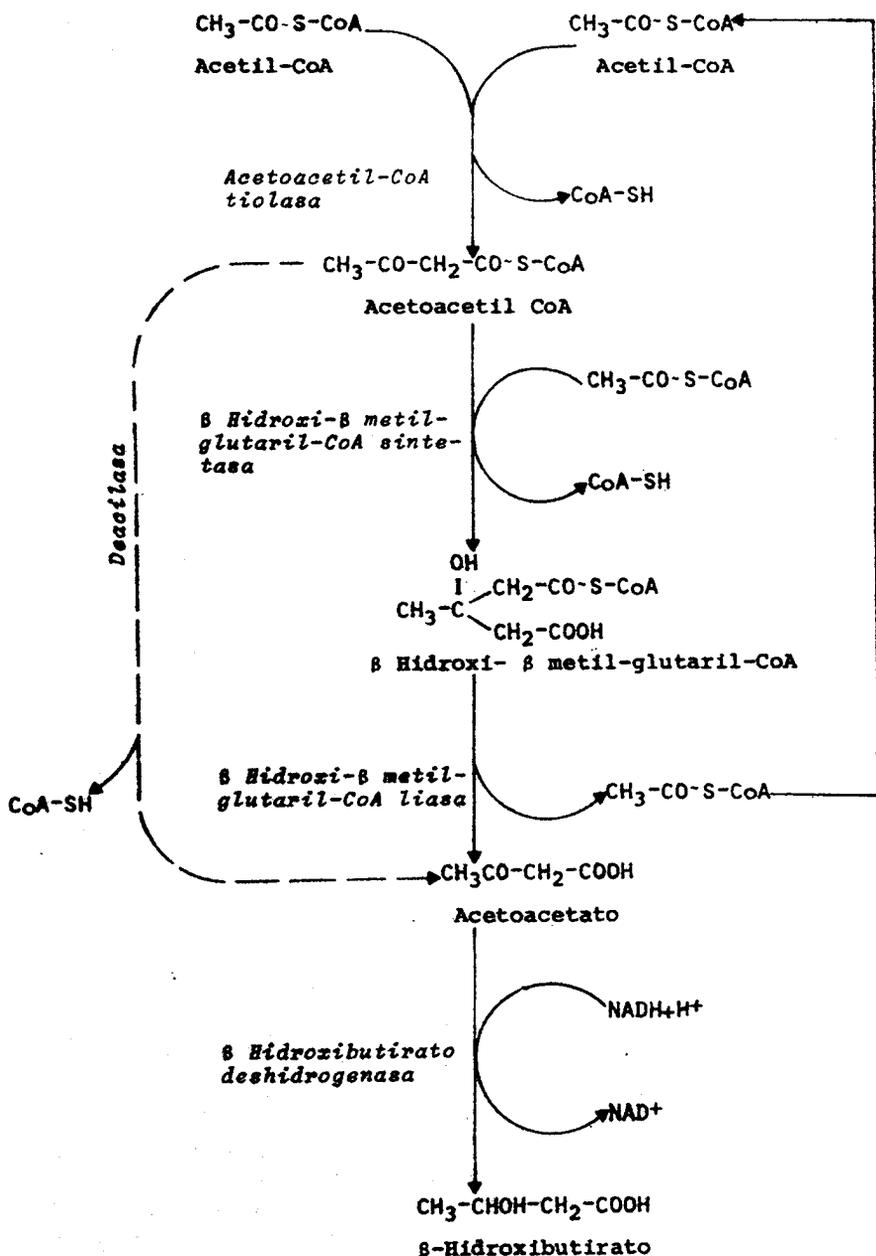


Fig. 21.—Biosíntesis de los cuerpos cetónicos.

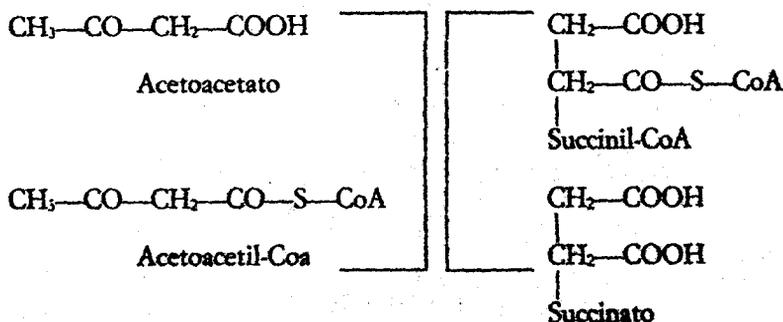
dante la inclusión de otro acetilo procedente de una tercera molécula de acetil-CoA (Fig. 21). El proceso supone la pérdida de un coenzima A y es catalizado por hidroximetilglutaril-CoA sintetasa. El hidroximetilglutaril-CoA es un sustrato de dos reacciones: a) puede ser reducido para la formación de ácido mevalónico, que a su vez es un metabolito que participa en la esteroidogénesis, o b) puede romperse por la hidroximetilglutail liasa para formar acetil-CoA y acetoacetato (Fig. 21). El acetil-CoA puede ser reutilizado en el proceso, y el acetoacetato puede reducirse a hidroxibutirato mediante la hidroxibutirato deshidrogenasa.

Existe una vía alternativa de formación de acetoacetato, propuesta ya en 1959 (STERN y MILLER), por la que este metabolito puede sintetizarse por la reacilación del acetoacetil-CoA, catalizada por una deacilasa (Fig. 21). Se ha demostrado, sin embargo, que esta vía alternativa es minoritaria, ya que la actividad de la deacilasa hepática es menor del 20% de la actividad cetogénica del tejido y la concentración del acetoacetil-CoA en hígado es muy inferior a la Km del enzima.

Es evidente que, aunque la cetogénesis no constituya una parte de la oxidación de los ácidos grasos, ambos procesos se encuentran íntimamente unidos. El sustrato para la síntesis de los cuerpos cetónicos, el acetil-CoA derivado preferentemente de la oxidación de los ácidos grasos, y el acoplamiento de ambos procesos, no requiere el intercambio de derivados del CoA a través de la membrana de las mitocondrias, ya que los dos tienen lugar dentro de éstas.

#### Utilización de cuerpos cetónicos.

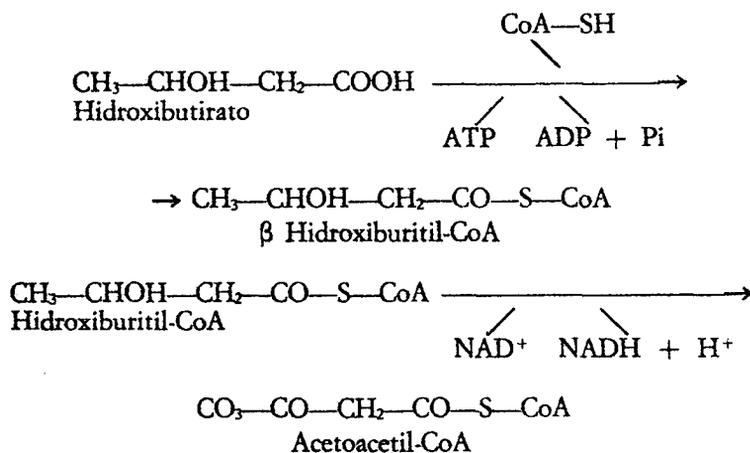
Con excepción del hígado, la mayoría de los tejidos están capacitados para oxidar los cuerpos cetónicos. El proceso se puede llevar a cabo por dos reacciones distintas. La primera de ellas requiere la participación del succinil-CoA y del enzima tioforasa (ó 3 ceto-ácido transferasa). El acetoacetato reacciona con el succinil-CoA, transfiriéndose el CoA para formar acetoacetil-CoA y ácido succínico:



La segunda reacción que permite la síntesis del acetoacetyl-CoA supone la activación del acetoacetato con ATP, en presencia del CoA, y es catalizada por la acetoacetato tiokinasa.

El hidroxibutirato puede ser activado directamente en los tejidos extrahepáticos por una tiokinasa, dando lugar a hidroxibutiril-CoA.

Este compuesto puede oxidarse a acetoacetyl-CoA mediante una deshidrogenasa, con reducción del NAD<sup>+</sup>:



El acetoacetyl-CoA formado en todas estas reacciones es roto por una tiolasa en dos moléculas de acetyl-CoA, que pueden entrar en el ciclo de los ácidos tricarbóxicos para ser oxidadas y por consiguiente para facilitar energía metabólica.

### *Resumen del metabolismo de los cuerpos cetónicos.*

Como se indica en la Fig. 22, los ácidos grasos libres que circulan por la sangre, procedentes de la absorción intestinal o de la movilización de las reservas grasas acumuladas en el tejido adiposo, son captados por el hígado, donde, a través de la oxidación, son rotos de dos en dos átomos de carbono para la formación de acetyl-CoA. Este acetyl-CoA puede también haber sido sintetizado a partir de aminoácidos o de glucosa, y en cualquier caso, entrar en el ciclo de los ácidos tricarbóxicos para su oxidación completa, o ser utilizado para la síntesis de los cuerpos cetónicos.

Los cuerpos cetónicos formados en el hígado no pueden metabolizarse en el mismo tejido por falta de los correspondientes enzimas, y por tanto salen a la sangre para ser captados por otros tejidos. El acetoacetato sanguíneo puede sufrir la descarboxilación espontánea y ser excretado en forma de acetona a través de las vías respiratorias. Un exceso de cuerpos cetónicos puede también ser excretado a través de las vías urinarias.

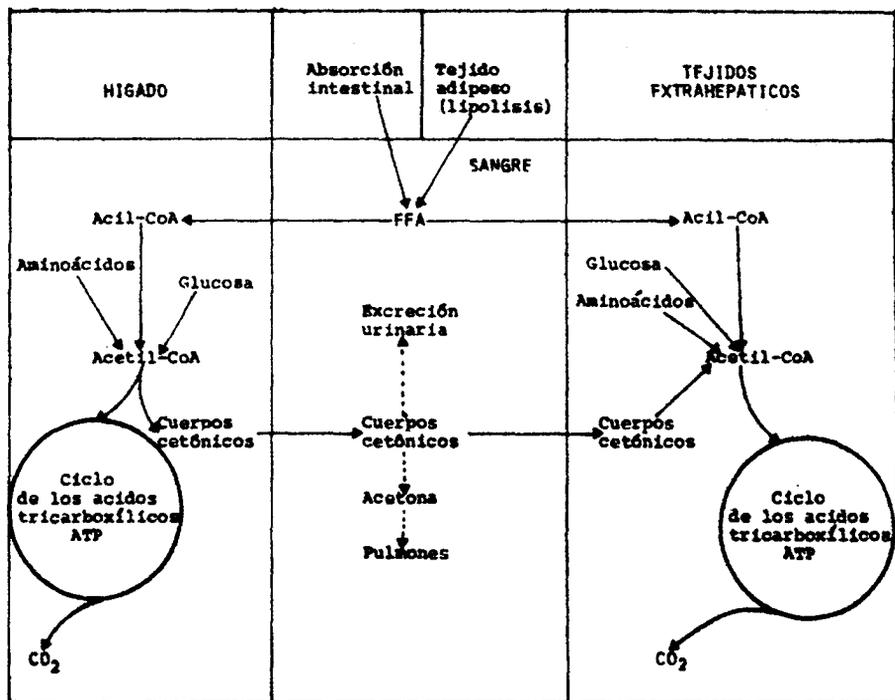


Fig. 22.—Metabolismo de los cuerpos cetónicos y su relación con otras vías metabólicas.

En los tejidos extrahepáticos los cuerpos cetónicos son activados y transformados a acetil-CoA para su oxidación a través del ciclo de los ácidos tricarbóxicos y, por consiguiente, para aportar gran parte de la energía necesaria para las funciones propias de cada tejido. Acetil-CoA también puede formarse en los distintos tejidos a partir de glucosa, de aminoácidos, e incluso de los ácidos grasos, variando su procedencia en función de la dotación enzimática del tejido, de la cantidad de sustrato asequible, de la situación alimenticia y endocrina del individuo, etc.

## 7. INTERRELACIONES HIDRATOS DE CARBONO Y GRASAS EN EL ORGANISMO.

Una vez que hemos descrito las principales vías metabólicas que constituyen la bioquímica de los lípidos, es conveniente considerar una visión global de todo el metabolismo lipídico, integrado en el organismo completo.



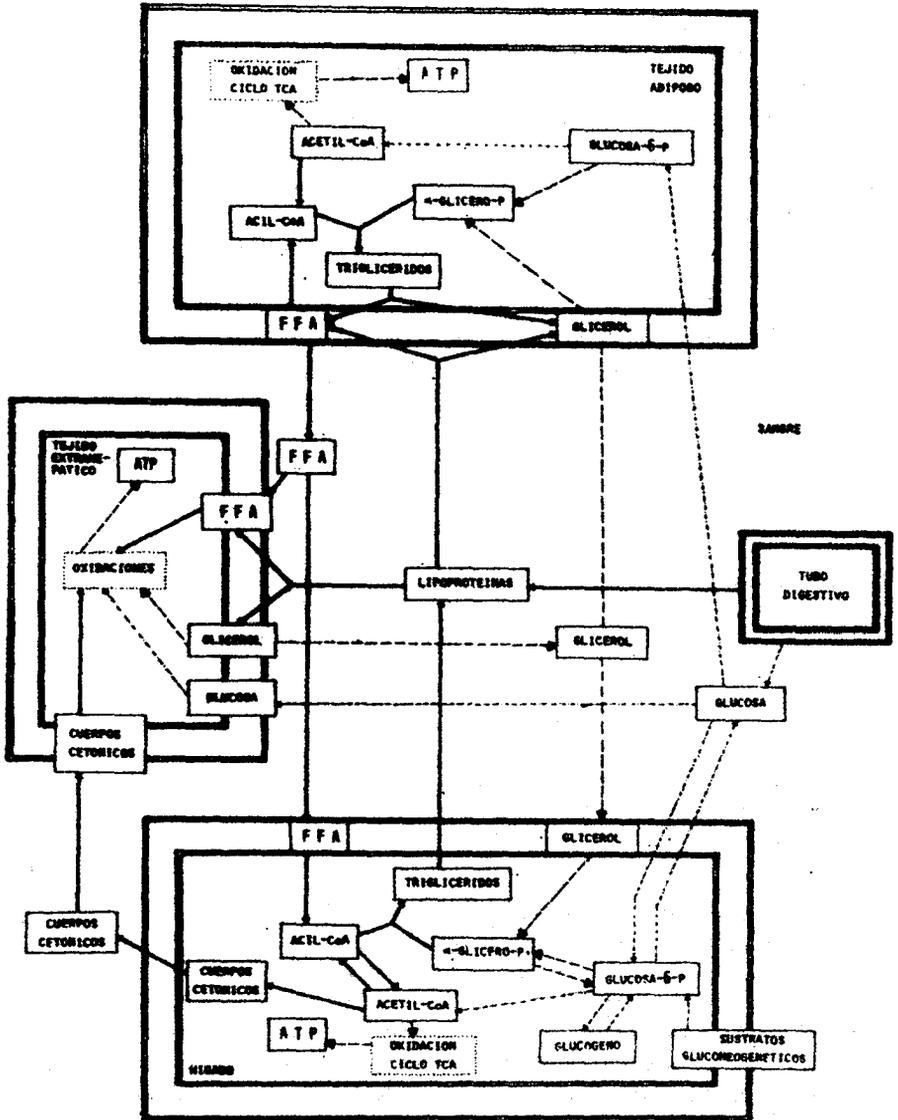


Fig. 23.—Esquema general de las interrelaciones hidratos de carbono y grasas en el organismo. Las líneas continuas corresponden al metabolismo lipídico y las de trazos y puntos, al hidratos de carbono. Las líneas de trazos indican vías intermedias entre ambos metabolismos.

La síntesis del acetil-CoA a partir de glucosa requiere la formación del piruvato, por la glicolisis. Para ello, en vez de ser utilizada la dihidroxiacetona P para la síntesis del glicerol, es transformada en el gliceraldehido P, mediante una isomerasa, y éste mediante la gliceraldehido fosfato deshidrogenasa pasa al 3 fosfoglicerato, que por una serie de reacciones intermedias llega a la síntesis del piruvato. El piruvato, mediante la acción de la piruvato deshidrogenasa, es descarboxilado y oxidado, pasando a la forma activa del ácido acético, acetil-CoA (Fig. 24).

El acetil-CoA bien puede oxidarse totalmente a  $\text{CO}_2$  a través del ciclo de los ácidos tricarbóxicos, con una producción neta de energía en forma de ATP, o ser transformado en acil-CoA por la lipogénesis (ver pág. 38), dando lugar, por otro lado, al sustrato que se requiere para la síntesis de los triglicéridos, los cuales constituyen casi un 90% de todo el peso del tejido adiposo.

Como se observa en las Figs. 17 y 23, los sustratos para la síntesis de triglicéridos en tejido adiposo, acil-CoA y glicerol P no tienen necesariamente que proceder de la síntesis endógena a partir de la glucosa captada por el tejido, ya que pueden derivarse de las lipoproteínas sanguíneas. La lipoproteína lipasa de la membrana de los adipocitos cataliza la hidrólisis de los triglicéridos que llegan a ella en forma de lipoproteínas, dando lugar a ácidos grasos libres y glicerol. Como ya hemos indicado anteriormente (pág. 33), los ácidos grasos libres, mediante la tiokinasa, pueden ser transformados a acil-CoA, así como el glicerol, mediante la glicerokinasa (pág. 56), puede pasar a  $\alpha$ -glicerofosfato. De esta forma, ambos metabolitos son transformados en sus respectivas formas activas para la síntesis de triglicéridos.

Conviene indicar aquí que mientras que la utilización de los ácidos grasos libres procedentes de la acción de la lipoproteína lipasa sobre las lipoproteínas para la síntesis de los triglicéridos es elevada, no sabemos aún la proporción de glicerol que es utilizada con esta finalidad. Es posible que esto varíe en función de la situación endocrina del individuo, y, de hecho, se ha demostrado que las condiciones de obesidad hiperglucémica en animales experimentales, hay un aumento de la actividad de glicerokinasa en tejido adiposo, lo cual apoya la posibilidad de que en determinadas ocasiones la utilización de glicerol por el tejido sea realmente elevada. No hay aún estudios en humanos sobre este tema, por lo que se requiere un mayor aporte experimental para determinar el papel que esta vía metabólica tiene en el acúmulo de grasas en el hombre.

Los triglicéridos acumulados en tejido adiposo pueden hidrolizarse a ácidos grasos libres y glicerol mediante la acción de la lipasa sensible a las hormonas. La actividad de esta misma es dependiente de los niveles de AMP cíclico en el tejido, los cuales, a su vez, son modulados por una acción de las hormonas sobre el sistema adenilciclasa-fosfodiesterasa (Fig. 16). De esta forma, del tejido adiposo salen a la sangre ácidos grasos libres y glicerol, los cuales pueden ser utilizados por los distintos tejidos.

## *Interrelaciones metabólicas hidratos de carbono y grasas en el hígado.*

Al hígado llegan ácidos grasos libres y glicerol de la sangre, procedentes a su vez de la absorción de los mismos por el tubo digestivo, o de la lipólisis de tejido adiposo. Los ácidos grasos libres son transformados a acil-CoA mediante la tiokinasa (pág. 33), y estos derivados acilados de cadena larga del CoA pueden esterificarse con el  $\alpha$ -glicerofosfato para sintetizar triglicéridos o ser degradados por la oxidación hasta la síntesis de acetil-CoA (Fig. 20, pág. 72).

El  $\alpha$ -glicerofosfato utilizado para la síntesis de triglicéridos en hígado puede proceder de la fosforilación del glicerol mediante la glicerokinasa, o ser una derivación de la glicólisis a nivel de la dihidroxiacetona fosfato, de la misma forma que ocurre en tejido adiposo (pág. 65). Los triglicéridos que se sintetizan en el hígado no pueden ser acumulados dentro del tejido, por lo que han de salir a la sangre en forma de lipoproteínas de muy densidad (pág. 38), y de esta forma llegar a otros tejidos.

El acetil-CoA formado por la oxidación de los ácidos grasos que llegan al hígado procedentes de la sangre tienen tres posibilidades de transformación metabólica. En primer lugar, puede entrar en el ciclo de los ácidos tricarbóxicos, acoplándose con el ácido oxalacético en la síntesis del ácido cítrico, como ocurre en todos los tejidos. En segundo lugar, el acetil-CoA puede ser utilizado en la lipogénesis; sin embargo, por lo general, cuando la llegada de ácidos grasos libres al hígado está aumentada de tal forma que hay un incremento neto en la concentración de estos compuestos en el hígado, la lipogénesis está inhibida debido en parte al efecto inhibitor de los ácidos grasos libres (y en especial de los derivados acilados del CoA) sobre la acetil-CoA carboxilada, primer enzima lipogénico (pág. 41). En tercer lugar, el acetil-CoA puede ser utilizado en el hígado para la cetogénesis (pág. 78), ya que es este órgano prácticamente el único del organismo que tiene todos los enzimas cetogénicos. Los cuerpos cetónicos salen a la sangre para ser utilizados como carburantes metabólicos por otros tejidos. Es interesante hacer notar que aunque aún no está bien establecido el mecanismo de regulación de la cetogénesis, está aumentada en el hígado cuando la llegada de ácidos grasos al mismo y su oxidación se encuentran aumentados, como ocurre en condiciones de ayuno, diabetes, lactancia, etc.

Gran parte del glicerol que llega al hígado procedente de la sangre no se utiliza para la síntesis de triglicéridos, sino para la de glucosa (gluconeogénesis) (Fig. 23). Una vez que el glicerol ha sido fosforilado por la glicerokinasa, el glicerofosfato puede oxidarse a dihidroxiacetona fosfato, la cual puede isomerizarse a gliceraldehido-fosfato, y mediante una aldolasa pasar a fructosa-1,6-d-P. En hígado hay fructosa, 1,6-difosfatasa, enzima que transforma la fructosa-1,6-d-P en fructosa-6-P, con pérdida de fósforo inorgánico. La fructosa-6-P, mediante una isomerasa, pasa a glucosa-6-P, la cual puede

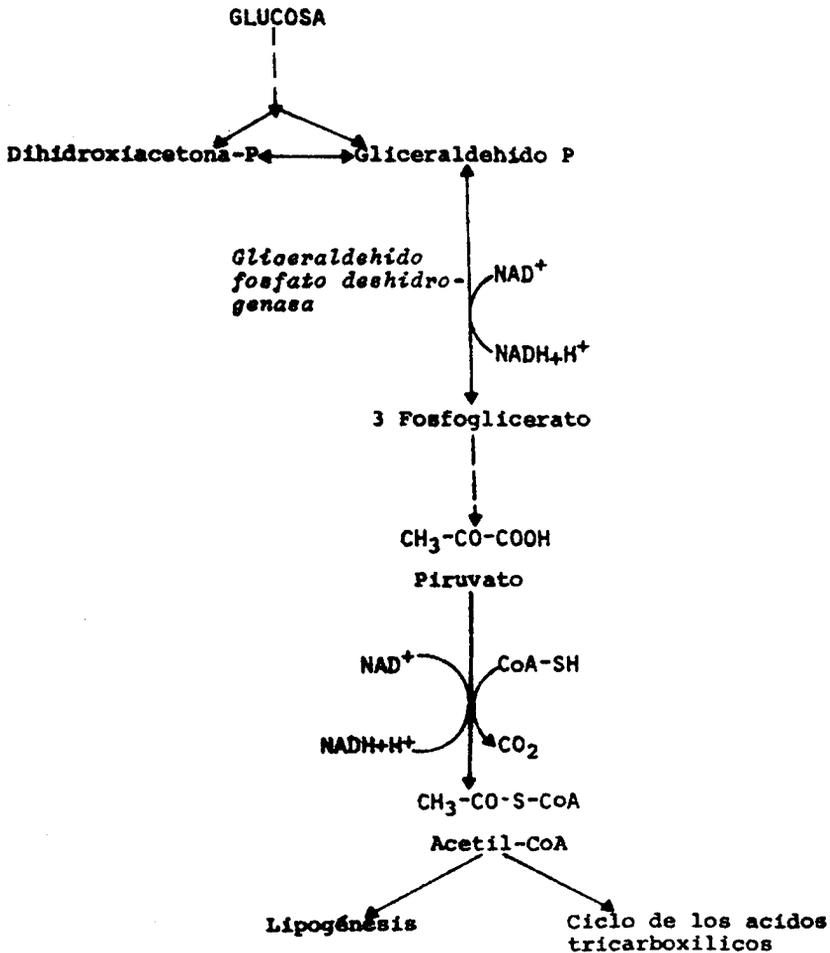


Fig. 24.—Síntesis del acetil-CoA a partir de glucosa. Las líneas de trazos corresponden a varias reacciones, mientras que las continuas corresponden a una reacción.

transformarse a glucosa-1-P y finalmente en forma de gluocógeno, o puede pasar a glucosa libre mediante la reacción catalizada por la glucosa-6-fosfatasa. Las reacciones correspondientes pueden resumirse como se indica en la Fig. 25.

La glucosa libre que se forma en el hígado sale a la sangre para ser utilizada por otros tejidos periféricos, los cuales, a su vez, también están capacitados para consumir ácidos grasos, glicerol y cuerpos ceónicos como fuentes energéticas (Fig. 23).

## GLUCONEOGENESIS A PARTIR DE GLICEROL

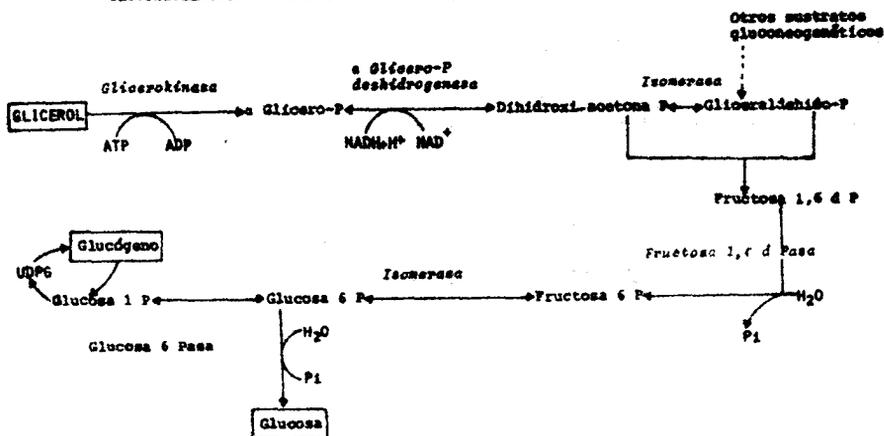
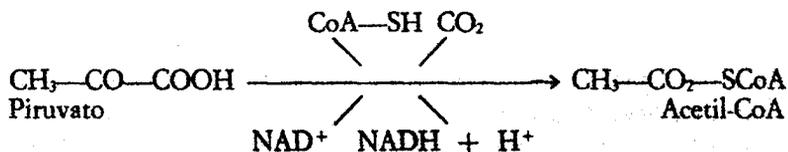


Fig. 25 — Síntesis de glucosa a partir de glicerol.

### Consideraciones finales sobre las interrelaciones hidratos de carbono y grasas.

Como hemos podido observar, en el organismo existe una íntima interrelación metabólica entre hidratos de carbono y grasas, de tal forma que productos derivados de unos se pueden transformar en los otros y viceversa. Conviene tener en cuenta, sin embargo, que mientras que a partir de glucosa podemos fabricar todos los componentes de los glicéridos solamente neutros (ácidos grasos libres y glicerol), a partir de los glicéridos solamente podemos fabricar glucosa de la fracción del glicerol, no así de la de los ácidos grasos. La única vía posible de los ácidos grasos para transformarse en glucosa sería la formación de acetil-CoA por la oxidación. Es bien conocido que el equilibrio de la reacción catalizada por la piruvato deshidrogenasa está totalmente desplazado hacia la oxidación de piruvato, de forma que esta reacción puede ser considerada irreversible:



Así, pues, el acetil-CoA no puede ser transformado directamente en sustrato gluconeogénico, como es el piruvato. La única posibilidad para que algún carbono del acetil-CoA llegue hasta la molécula de glucosa es la entrada de aquél en el ciclo de los ácidos tricarboxílicos, pero las descarboxila-

ciones que se llevan a cabo en este ciclo hacen que el rendimiento de la gluconeogénesis a partir del acetyl-CoA sea mínimo.

El hecho de que existan todas estas posibilidades de interrelación entre los metabolismos hidrocarbonados y lipídicos, no significa que las mismas estén funcionando continuamente. El que una vía metabólica funcione más o menos, depende, a nivel molecular, de la cantidad de enzimas presentes, de la concentración de los efectores metabólicos que regulan la actividad de los enzimas alostéricos, de la concentración de sustrato asequible, de la compartimentación celular, etc.

A nivel del individuo completo estas interrelaciones están regidas por otros muchos factores, entre los que podemos destacar la situación endocrina y neuroendocrina y el estado alimenticio.