



---

**Universidad de Valladolid**

## **Trabajo de Fin de Grado**

**ÁCIDOS GRASOS, ALTERACIONES E  
IMPORTANCIA NUTRICIONAL.**

**ALTERATIONS AND NUTRITIONAL  
IMPORTANCE OF FATTY ACIDS.**

**Facultad de Medicina**

**Grado en Nutrición Humana y Dietética**

**Autora: Laura Losada Álvarez**

**Tutora: M<sup>a</sup> Teresa Agapito Serrano**

**Curso: 2016-2017**

**Abreviaturas**

AA, ácido araquidónico;

AG, ácidos grasos;

AGS, ácidos grasos saturados;

ALA, ácido  $\alpha$ -linolénico;

DGLA, ácido dihomo  $\gamma$ -linolénico;

EDA, ácido eicosadienoico;

EPA, ácido eicosapentanoico;

ETA, ácido eicosatetraenoico;

ETE, ácido eicosatrienoico;

GLA, ácido  $\gamma$ -linolénico;

HNE, 4-hidroxinonenal;

LA, ácido linolénico;

LC-PUFAs, ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga;

MDA, Malondialdehido;

PUFAs, ácidos grasos poliinsaturados;

SA, ácido estearidónico;

TG; triacilglicéridos.

## Índice:

<b>1. Resumen y palabras clave.....</b>	<b>3</b>
<b>2. Justificación.....</b>	<b>4</b>
<b>3. Métodos.....</b>	<b>5</b>
<b>4. Objetivos.....</b>	<b>6</b>
<b>5. Desarrollo.....</b>	<b>7</b>
<b>5.1. Definición de los ácidos grasos.....</b>	<b>7</b>
<b>5.1.1. Ácidos grasos saturados.....</b>	<b>7</b>
<b>5.1.2. Ácidos grasos insaturados.....</b>	<b>7</b>
<b>5.1.3. Nomenclatura de los ácidos grasos.....</b>	<b>8</b>
<b>5.2. Propiedades de los ácidos grasos:.....</b>	<b>11</b>
<b>5.2.1. Propiedades físicas.....</b>	<b>11</b>
<b>5.2.2. Propiedades químicas.....</b>	<b>12</b>
<b>5.2.3. Oxidación y enranciamiento de grasas.....</b>	<b>13</b>
<b>5.3. Funciones.....</b>	<b>14</b>
<b>5.3.1. Reserva energética. Triacilglicéridos.....</b>	<b>14</b>
<b>5.3.2. Función estructural. Membranas Biológicas.....</b>	<b>15</b>
<b>5.4. Síntesis de ácidos grasos.....</b>	<b>16</b>
<b>5.4.1. Modificaciones del palmitato.....</b>	<b>16</b>
<b>5.4.2. Desaturasas: Oxidasas de función mixta.....</b>	<b>18</b>
<b>5.4.3. Síntesis de los PUFAs.....</b>	<b>18</b>
<b>5.4.4. Variaciones interindividuales en la síntesis de LC-PUFAs.....</b>	<b>20</b>
<b>5.4.5. Recomendaciones nutricionales.....</b>	<b>23</b>
<b>5.5. Daño oxidativo.....</b>	<b>25</b>
<b>5.5.1. Radicales libres; especies reactivas de oxígeno.....</b>	<b>26</b>
<b>5.5.2. Proceso de la peroxidación lipídica.....</b>	<b>27</b>
<b>5.5.3. Productos de la peroxidación lipídica.....</b>	<b>29</b>
<b>5.5.4. Nuevas Funciones: Moléculas señalizadoras.....</b>	<b>31</b>
<b>5.5.5. Importancia de los antioxidantes.....</b>	<b>32</b>
<b>6. Conclusión.....</b>	<b>33</b>
<b>7. Bibliografía.....</b>	<b>34</b>

## **1. Resumen y palabras clave.**

Los ácidos grasos son los componentes más frecuentes en los lípidos presentes en los seres vivos. El estudio de los ácidos grasos se ha convertido en un campo de investigación de creciente importancia debido a su repercusión en los lípidos que los contienen, y en las numerosas funciones biológicas que estos desempeñan.

Los ácidos grasos no solo intervienen como almacenes de reserva energética, sino también como componentes estructurales de la célula, moléculas señalizadoras, sustratos expuestos a oxidación y enranciamiento, o funcionando como nutrientes esenciales en la nutrición humana.

Un mejor estudio de su fisiología, así como de las alteraciones que sufren supone un gran avance hacia una mejor comprensión de enfermedades causadas por dichas alteraciones, o déficits nutricionales originados por el mismo motivo.

**Palabras clave:** ácidos grasos, peroxidación lipídica, PUFAs, desaturasas.

## **Abstract and keywords.**

Fatty acids are the most frequent components in the lipids of living beings. The study of fatty acids has developed into a research field of increasing importance because of its impact on the lipids that contain them, and because of the multiple biological roles they play.

Fatty acids not only act as energy stores, they also are structural components of the cell, signaling molecules, substrates exposed to oxidation and rancidity, or acting as essential nutrients in human nutrition.

A better study of their physiology, as well as the alterations that they suffer, is a great advance towards a better understanding of diseases caused by such alterations, or nutritional deficits originated by the same reason.

**Keywords:** fatty acids, lipid peroxidation, PUFAs, desaturases.

## **2. Justificación.**

Los ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs) han sido objeto de estudio durante décadas debido a su extensa implicación en el funcionamiento del organismo humano.

Su amplio estudio ha permitido conocer sus propiedades físico-químicas, fundamentales para comprender las reacciones que se pueden dar en aquellos alimentos ricos en ácidos grasos. Conocer el proceso de descomposición u oxidación de estos ácidos grasos, así como sus causas, consecuencias y su prevención, es una materia de gran interés en el ámbito nutricional.

De igual forma, recientemente se ha demostrado la presencia de variaciones genéticas interindividuales que pueden suponer una mayor o menor tasa de síntesis endógena de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LC-PUFAs) derivados de los esenciales Linoléico (AL) y Linolénico (ALA). Esto supondría un papel clave de la nutrición, ya que aquellas personas incapaces de sintetizarlos necesitarían un aporte cuidadoso de estos derivados en la dieta.

Tanto las alteraciones mencionadas de los PUFAs, como su consumo actual y presencia en alimentos, constituyen un temario de gran importancia para una correcta alimentación y nutrición humana.

### **3. Métodos**

El presente trabajo es una revisión bibliográfica, por lo que el método de trabajo ha sido la revisión sistemática de artículos científicos.

Para ello se ha utilizado el buscador PubMed, comenzando por el término “fatty acids” con 457.736 resultados. Posteriormente se ha acotado la búsqueda introduciendo el término “PUFAs” obteniendo 218577 resultados. Para delimitar la búsqueda se ha señalado la opción “Revisiones”, con un total de 19.936 artículos.

Finalmente, se fueron añadiendo términos a la búsqueda según las necesidades tales como “nomenclature” (18), “oxidation” (821) o “synthesis” (12.163). La posterior selección de los artículos se realizó teniendo en cuenta los títulos, tras leer los resúmenes se seleccionaron los más útiles.

Los apartados correspondientes a la variabilidad genética en la biosíntesis de PUFAs y su peroxidación lipídica suponen los dos focos de investigación, con una mayor búsqueda bibliográfica.

Como material complementario para la información general se han utilizado los libros Lehninger: Principios De Bioquímica [2] y Bioquímica: Curso básico [8].

#### **4. Objetivos.**

Los principales objetivos de este trabajo son:

- Elaborar una revisión de los ácidos grasos, centrándome en los ácidos grasos poliinsaturados PUFAs.
- Describir el proceso de síntesis de los PUFAs, así como sus defectos genéticos y consecuencias nutricionales.
- Exponer algunas alteraciones químicas y bioquímicas de los ácidos grasos: daño oxidativo, enranciamiento.... Enunciar sus consecuencias y su posible prevención nutricional.

## 5. Desarrollo

### 5.1. Definición de los ácidos grasos.

Un ácido graso (AG) es una biomolécula de naturaleza lipídica formada por una larga cadena hidrocarbonada lineal, de diferente longitud o número de átomos de carbono, en cuyo extremo hay un grupo carboxilo. [1]

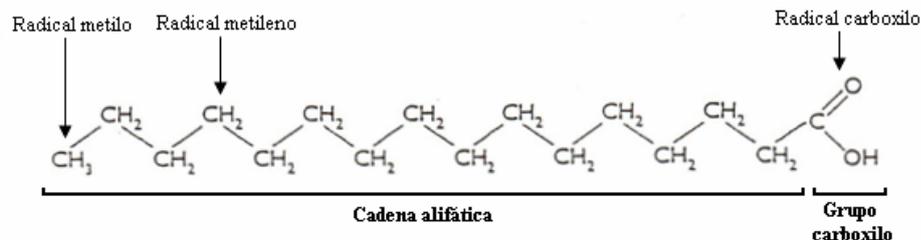


Figura 1. Estructura de un ácido graso (ácido palmítico, 16:0)

La longitud de esta cadena hidrocarbonatada suele oscilar entre 4 y 36 carbonos. En algunos ácidos grasos esta cadena está completamente saturada, otros contienen uno o varios dobles enlaces.

#### 5.1.1. Ácidos grasos saturados.

Son aquellos ácidos carboxílicos en los que todos sus enlaces son simples, con una cadena hidrocarbonada repleta de hidrógenos. Suelen poseer una cadena lineal y son moléculas mucho más estables que los AG insaturados.

#### 5.1.2. Ácidos grasos insaturados.

Los AG insaturados son ácidos carboxílicos de cadena larga con uno (monoinsaturados) o varios (poliinsaturados) dobles enlaces entre sus átomos de carbono. Poseen dos configuraciones posibles:

- **Configuración *cis*.** Representada en la Figura 2 a. Donde los dos átomos de hidrógeno del doble enlace se encuentran en el mismo lado de la molécula, confiriendo un "codo" y alterando la estructura lineal. La mayoría de dobles enlaces son *cis*.
- **Configuración *trans*.** Los dos átomos de hidrogeno están en diferente lado del doble enlace, haciendo que la molécula permanezca recta. Lo encontramos en alimentos industrializados sometidos a hidrogenación (figura 2, b).

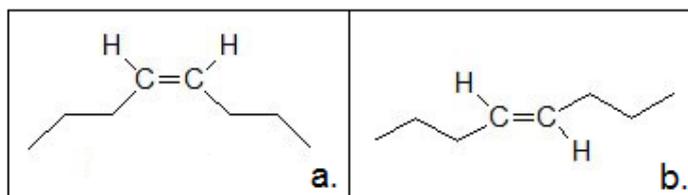


Figura 2. Configuración cis (a) y configuración trans (b).

Los PUFAs, como el ácido  $\alpha$ -linolénico y ácido linoléico son **esenciales**, ya que son imprescindibles para el correcto funcionamiento del organismo y el ser humano no puede sintetizarlos. Por ello deben ser introducidos en la dieta en cantidades suficientes. [2]

Estos PUFAs son los AG más susceptibles a la autooxidación lipídica debido a su gran número de dobles enlaces. Por ello, y aunque son considerados como los AG más saludables por los consumidores, la industria alimentaria no puede introducirlos por el riesgo de reducir gravemente la aceptabilidad y vida útil de los alimentos. [3]

Por lo tanto, la investigación sobre los procesos de oxidación de los AG, así como los posibles mecanismos para evitar el enranciamiento, se ha convertido en un tema de importancia significativa para promover el consumo de PUFAs en la dieta moderna.

La esencialidad de los PUFAs debida a sus vías de síntesis, así como sus procesos de oxidación son temas centrales de este trabajo que se revisarán más adelante.

### 5.1.3. Nomenclatura de los ácidos grasos.

La nomenclatura más utilizada para nombrar los AG se denomina **nomenclatura abreviada o numérica**. Esta especifica la longitud de la cadena, el número de dobles enlaces que posee. Por ejemplo, 16:0 (ácido palmítico, AG saturado de 16C).

Para los AG insaturados, existen nomenclaturas derivadas de la numérica que concretan la posición de sus dobles enlaces:

1. **Sistema delta ( $\Delta$ ).** Especifica las posiciones de los dobles enlaces mediante exponentes que siguen a una  $\Delta$  (delta), siendo el C-1 el carbono más oxidado (el del grupo carboxilo). Por ejemplo 20:2( $\Delta^{9,12}$ ), ácido linoléico.

2. **Sistema omega ( $\omega$ ).** De gran importancia en la nutrición. En él se toma como referencia el último carbono (C- $\omega$ , situado en el extremo metilo de la cadena) [4]. Señala únicamente la posición del primer doble enlace que se encuentra en la cadena contando desde el C- $\omega$ , clasificando los ácidos grasos insaturados en tres grupos principales:

- Serie omega 3 (ácido  $\alpha$ -linolénico, 18:3  $\omega$ -3)
- Serie omega 6 (ácido linoléico 18:2,  $\omega$ -6)
- Serie omega 9 (ácido oleico, 18:1  $\omega$ -9)

Los dobles enlaces de los ácidos grasos poliinsaturados, están separados por un grupo metileno ( $-\text{CH}_2$ ), no son conjugados.

El sistema omega agrupa los ácidos grasos en distintas familias, resultando de gran utilidad ya que cada una está sujeta a unos mismos procesos bioquímicos.

Los nombres de los ácidos grasos (Ej.: ácido linoléico, ácido oleico, etc.), son nombres triviales impuestos por la tradición, pertenecientes a un sistema de **nomenclatura común**.

La **nomenclatura sistemática** regida por las reglas de *la IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry)* constituye la forma más específica para nombrar los ácidos grasos. Menciona la posición de sus dobles enlaces y configuración de éstos.  
[5]

Los tipos principales de AG así como sus correspondientes nomenclaturas se recogen en la Tabla 1.

Tabla 1. Estructura, nomenclaturas y propiedades físicas de los principales tipos de ácidos grasos.

Esqueleto carbonado (nom. delta $\Delta$ )	Estructura	Nombre sistemático	Nombre común	Nomenclatura Omega $\omega$	Punto de fusión (°C)	Solubilidad a 30°C (mg por g disolvente)	
						Agua	Benceno
12:0	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{COOH}$	Ácido n-dodecanoico	Ácido láurico		44.2	0.063	2.600
14:0	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{COOH}$	Ácido n-tetradecanoico	Ácido mirístico		53.9	0.024	874
16:0	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COOH}$	Ácido n-hexadecanoico	Ácido palmítico		63.1	0.0083	348
18:0	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}$	Ácido n-octadecanoico	Ácido estearico		69.6	0.0034	124
20:0	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{18}\text{COOH}$	Ácido n-icosanoico	Ácido araquídico		76.5		
24:0	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{22}\text{COOH}$	Ácido n-tetracosanoico	Ácido lignocérico		86.0		
16:1 ( $\Delta^9$ )	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$	Ácido cis-9-hexadecenoico	Ácido palmitoleico		1-0.5		
18:1 ( $\Delta^9$ )	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$	Ácido cis-9-octadecenoico	Ácido oleico	18:1 $\omega$ -9 (Omega 9)	13.4		
18:2 ( $\Delta^{9,12}$ )	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$	Ácido cis-, cis-9,12-octadecadienoico	Ácido linoléico	18:2 $\omega$ -6 (Omega 6)	1-5		
18:3 ( $\Delta^{9,12,15}$ )	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$	Ácido cis-, cis-, cis-9,12,15-octadecatrienoico	Ácido $\alpha$ -linolénico	18:3 $\omega$ -3 (Omega 3)	-11		
20:4 ( $\Delta^{5,8,11,14}$ )	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$	Ácido cis-, cis-, cis-, cis-5,8,11,14-octadecatrienoico	Ácido araquidónico	20:4 $\omega$ -6 (Omega 6)	-49.5		

## 5.2. Propiedades de los ácidos grasos:

### 5.2.1. Propiedades físicas.

Las propiedades físicas de los AG y de los compuestos que los contienen vienen determinadas en gran parte por la longitud y grado de insaturación de la cadena hidrocarbonada. Estas propiedades vienen recogidas en la Tabla 1.

**Solubilidad:** Cuanto más larga sea la cadena acídica grasa y menor el número de dobles enlaces, menor es la solubilidad en agua. Por ello, los AG insaturados son ligeramente más solubles que los AGS.

Sin embargo, el grupo ácido carboxílico es polar (está ionizado a pH neutro) y justifica la ligera solubilidad en agua de los ácidos grasos de cadena corta.

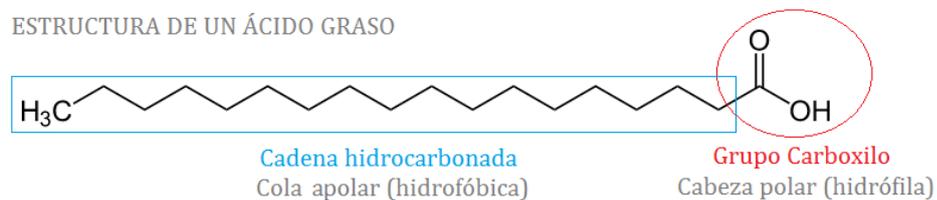


Figura 4. Zona polar y apolar en un ácido graso.

**Puntos de fusión:** Los puntos de fusión de los ácidos grasos y de los compuestos que los contienen están también muy influidos por la longitud y el grado de saturación de la cadena hidrocarbonada. El aumento del número de carbonos de la cadena hidrocarbonada hace aumentar el punto de fusión. Por su parte, la presencia de dobles enlaces hace bajar la temperatura de fusión y aumentar la fluidez.

- Los AG insaturados cis no se pueden empaquetar tan estrechamente como los saturados, por lo que las interacciones entre ellos son más débiles. Dado que se necesita menos energía térmica para desordenar estos conjuntos poco ordenados, tienen puntos de fusión más bajos que los AGS de la misma longitud de cadena.
- Los AG insaturados trans tienen puntos de fusión más altos que sus equivalentes cis, debido a que esta configuración da como resultado una estructura lineal similar a las de los AGS.

Estos AG están muy desaconsejados en la nutrición humana. Un estudio realizado por Groch et al [6] asoció que, con solo un aumento del 2% de las calorías en forma de AG trans se producía un aumento de 23% en la incidencia de la enfermedad cardíaca coronaria.

### **5.2.2. Propiedades químicas.**

**Reacciones de adición:** los AG insaturados pueden dar compuestos de adición. Se producen mediante adición de átomos de I e H; si se adiciona H<sub>2</sub> el proceso se denomina **hidrogenación** y el resultado es una saturación del doble enlace. Este proceso se realiza a altas presiones y temperaturas, y en presencia de un catalizador, y su resultado es una conversión de los AG insaturados en AGS.

La finalidad industrial es aumentar la estabilidad física del producto, convirtiendo un aceite en estado líquido en un sólido. También mejora la estabilidad oxidativa del producto final, ya que los ácidos linoléico y linolénico (PUFAs), principales responsables del deterioro por oxidación, son eliminados.

Las propiedades químicas más relevantes de las grasas neutras se deben a su composición en AG, ya que es la presencia de dobles enlaces la que permite la aparición de dichas reacciones de adición.

### **Índices químicos para la medición de la calidad de las grasas:**

Algunas medidas que nos sirven para determinar la calidad de las grasas son:

1. **Índice de saponificación:** las grasas neutras están formadas por triacilgliceroles, como veremos en el punto 6.4.1. La hidrólisis básica de estos compuestos conduce a la formación de jabones mediante un proceso denominado saponificación.

Este proceso se cuantifica como los miligramos de hidróxido de potasio o sodio (KOH o NaOH) requeridos para saponificar (formar jabones) en 1 g de grasa bajo condiciones específicas. Este proceso sirve para neutralizar los AG libres presentes en ese gramo de aceite o grasa. Por ello, constituye una medida del grado de hidrólisis de una grasa, denominado como **índice de acidez**.

2. **Índice de yodo:** es una medida del grado de insaturación de los componentes de una grasa. Será mayor cuanto mayor sea el número de dobles enlaces por unidad de grasa, por ello se utiliza para comprobar la pureza de las grasas (por ejemplo, el índice de yodo del ácido oleico es 90, del ácido linoléico es 181 y del ácido linolénico 274). Otro parámetro que ayuda a medir el grado de insaturación es el **índice de deficiencia de hidrógeno (IDH)**.

3. **Índice de Peróxidos:** este se expresa como los miliequivalentes de oxígeno activo presentes en 1000 g de aceite o grasa, y nos proporciona información sobre el grado de oxidación de un aceite.

### 5.2.3. Oxidación y enranciamiento de grasas

Existen dos alteraciones de gran importancia para los alimentos que contienen AG, ya que pueden causar su deterioro o pérdida de la calidad: la oxidación lipídica y la acción de los microorganismos.

El proceso de oxidación lipídica produce importantes consecuencias en los alimentos; recogidas en un proceso denominado **enranciamiento**. Este enranciamiento oxidativo se produce mediante una autooxidación de los dobles enlaces que poseen los AG insaturados y la consiguiente formación de compuestos potencialmente tóxicos como los peróxidos o hidroperóxidos. [4]

Dichos compuestos pueden polimerizarse y descomponerse dando origen a moléculas no deseadas, como podemos ver en la figura 5.

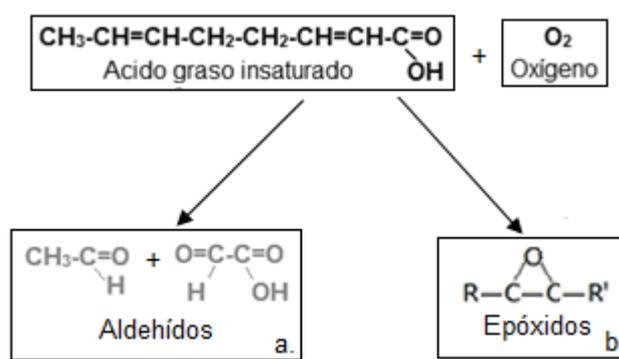


Figura 5. Formación de aldehídos (a) y epóxidos (b).

Tras la oxidación de AG insaturados se forman aldehídos, epóxidos y otros productos como cetonas y ácidos. Estos productos suponen la aparición de sabores y olores no deseables, y en ocasiones también cambios en el color de los alimentos y una pérdida de nutrientes como las vitaminas liposolubles.

Los factores como luz, calor, humedad, presencia de otros AG libres y ciertos catalizadores inorgánicos como las sales de hierro y cobre son causantes del proceso de enranciamiento. Para evitarlo los aceites se deben conservar en recipientes opacos que no dejen pasar la luz, en lugares frescos, oscuros y a una temperatura que ronde los 18°C. También la presencia de antioxidantes puede evitar parcialmente este proceso.

El proceso químico que tiene lugar en el enranciamiento se denomina **peroxidación lipídica** y será explicado detalladamente a partir del punto 5.5.

### 5.3. Funciones.

Los AG conforman una parte esencial de distintos lípidos (glicerofosfolípidos, esfingolípidos, acilgliceroles, ceras...) y son, por tanto, responsables de muchas de las propiedades físicas y químicas de esas moléculas. Por ejemplo, condicionan muchas de las propiedades y funciones de los lípidos de membrana que los contienen.

Sin embargo, los AG también son importantes en su forma libre o no esterificada; ya que así pueden ser fuente de energía y de agua metabólica a través de su oxidación en el catabolismo.

Algunos AG son precursores de las prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos, moléculas con una gran actividad biológica, que intervienen en la regulación y control de numerosos procesos vitales, como la respuesta inflamatoria, regulación de la temperatura corporal, procesos de coagulación sanguínea, contracción del músculo liso, etc. [7]

#### 5.3.1. Reserva energética. Triacilglicéridos.

Los triglicéridos (TG) son los lípidos más sencillos obtenidos a partir de los AG. Están compuestos por tres AG en enlace éster con un solo glicerol, y pueden ser simples o mixtos.

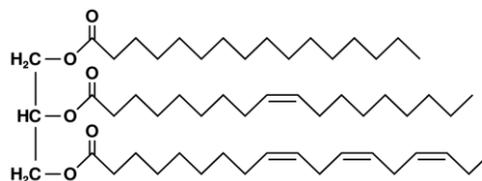


Figura 6. Estructura de un triacilglicérido mixto.

Los TG son moléculas apolares, hidrofóbicas y prácticamente insolubles en agua. Su almacén supone un depósito de energía y funciona como aislante. Cuando estas moléculas son metabolizadas liberan 9 calorías por gramo; los lípidos son el nutriente más calórico.

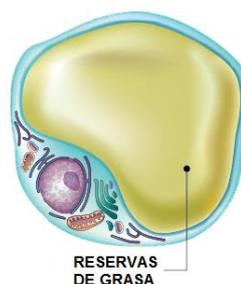


Figura 7. Estructura de un adipocito.

El ser humano posee un tipo de células especializadas denominadas adipocitos o células grasas (fig. 7), capaces de almacenar grandes cantidades de triacilgliceroles en forma de gotículas de grasa que ocupan casi totalmente la célula.

Estos adipocitos forman el tejido graso del ser humano, y se encuentra debajo de la piel, en la cavidad abdominal y en las glándulas mamarias. En algunos animales, los TG almacenados debajo de la piel también sirven como aislamiento contra las temperaturas muy bajas. [2]

### 5.3.2. Función estructural. Membranas Biológicas.

Las membranas biológicas son bicapas formadas por lípidos, a su vez formados por AG. Son duras pero flexibles, autosellantes y selectivamente permeables a los solutos. Están formadas principalmente por tres tipos principales de lípidos estructurales; glicerofosfolípidos, esfingolípidos y esteroleos. [4]

Los tipos de AG (contenidos en estos lípidos estructurales) condicionaran las características de una de sus propiedades más importantes; la **fluidez** de la membrana.

La presencia de AG insaturados y de cadena corta aumentará la fluidez de membrana, mientras que los AGS y el aumento de la longitud de las cadenas de los AG conformarán una estructura más rígida.

Esta estructura de las membranas biológicas se ordena según el **modelo de mosaico fluido** representado en la figura 8; se denomina fluido porque las interacciones entre lípidos, y entre lípidos y proteínas no son covalentes, sino hidrofóbicas, dejando libertad a estas moléculas para trasladarse lateralmente en el plano de la membrana.

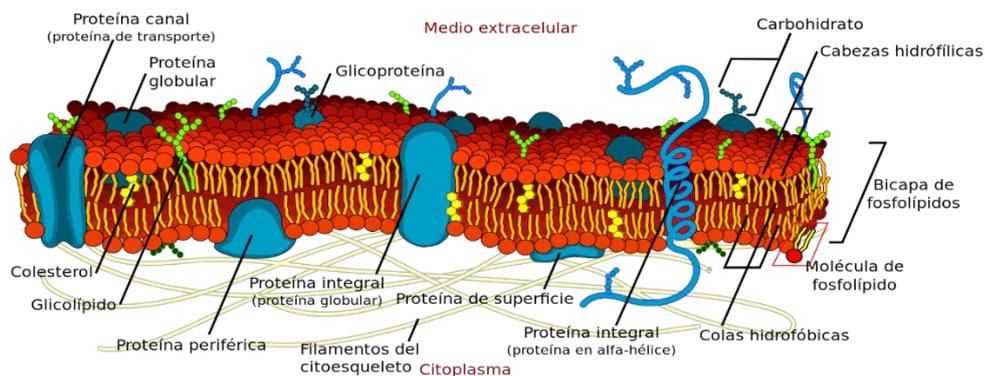


Figura 8. Estructura de la membrana. Origen: <http://biomodel.uah.es/>

Para entender la funcionalidad de la membrana es imprescindible conocer su composición; cada membrana tiene una composición lipídica característica, de forma que la composición de los lípidos será diferente en cada especie, tejido, célula u orgánulo, según sus necesidades funcionales. Por ejemplo, la membrana plasmática de los hepatocitos es rica en colesterol y carece de cardiolipina, mientras que en la

membrana interna de las mitocondrias es pobre en colesterol, pero contiene grandes cantidades de cardiolipina. [2]

La importancia del estado físico de los AG y de sus características se debe a que estos pueden controlar el estado fisiológico de la organela en la que se encuentran, modificando aspectos biofísicos, como su polaridad y permeabilidad. Por ejemplo, la presencia de AG poliinsaturados confiere a las membranas una mayor fluidez y plasticidad.

#### **5.4. Síntesis de ácidos grasos.**

Una vez se conocen las propiedades que poseen los AG, así como sus tipos y correspondientes funciones en el organismo humano, nos vamos a centrar en los AG poliinsaturados. Estos AG poliinsaturados se denominan PUFAs, y a continuación se explican el conjunto de etapas por el cual son sintetizados en el organismo.

La biosíntesis de PUFAs comienza por la síntesis de un AGS, el palmitato (16:0). Todas las reacciones del proceso sintético están catalizadas por un complejo multienzimático, la **ácido graso sintasa**. Es un polipéptido muy grande dividido en seis dominios enzimáticos, situado en el citoplasma, donde se desempeña todo el proceso sintético.

En la síntesis del palmitato, la reacción clave sometida a regulación es la formación del malonil-CoA a partir del acetil-CoA.

El proceso restante consta de cuatro etapas principales: condensación (eliminación de CO<sub>2</sub>), reducción (del grupo carbonilo), deshidratación y una segunda fase de reducción, esta vez del doble enlace. La secuencia se repite de forma sucesiva (7 veces), alargando en cada vuelta dos carbonos a la cadena hidrocarbonada que son aportados por el malonil CoA. Finalmente, cuando la cadena alcanza una longitud de 16 carbonos, el producto (palmitato, 16:0, un AGS) abandona el ciclo. [8]

Tras la síntesis del AG palmitato, se producirán una serie de modificaciones que darán lugar a una serie AG más complejos. Estas alteraciones se denominan elongación y desaturación.

##### **5.4.1. Modificaciones del palmitato**

###### **5.4.1.1. Elongación.**

El palmitato (16:0), sirve como precursor para la síntesis de otros AG de cadena larga. Este sufrirá una primera elongación para formar estearato (18:0).

El mecanismo de alargamiento es idéntico al empleado en la síntesis del palmitato: donación de dos carbonos por el malonil-CoA, seguido de reducción, deshidratación y reducción. Esta vez, el proceso estará mediado por una enzima

denominada **elongasa**, quien tiene la función de alargar la cadena formando el estearato (con 2 carbonos más que el palmitato).

De esta forma, el organismo humano puede sintetizar cualquier tipo de AGS. Son, por lo tanto, AG no esenciales. Además, este proceso explica por qué los AG poseen en su mayoría un número par de carbonos.

#### 5.4.1.2. **Desaturación**

Tanto el ácido palmítico (16:0) como el ácido esteárico (18:0) son precursores de los dos AG más importantes en los tejidos animales: palmitoleato (ácido palmitoleico, 16:1 $\Delta^9$ ) y oleato, (ácido oleico 18:1 $\Delta^9$ ), como podemos ver en la figura 9. Cada uno de estos ácidos grasos tiene un solo doble enlace cis en la posición  $\Delta^9$ .

Este doble enlace se introduce en la cadena por una reacción oxidativa catalizada por la  $\Delta^9$  **acil graso-CoA desaturasa**. El funcionamiento de esta enzima se explica en el siguiente apartado.

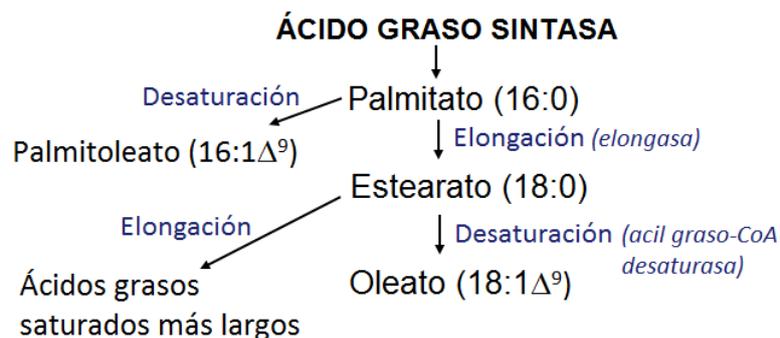


Figura 9. Esquema del proceso de síntesis de los AG principales.

El palmitato o ácido palmítico (16:0), sufrirá una desaturación mediante la acción de una enzima  $\Delta^9$  desaturasa, obteniendo como resultado el ácido palmitoleico, 16:1 $\Delta^9$ . Esta misma enzima servirá para introducir una desaturación en el estearato o ácido esteárico (18:0), convirtiéndolo a ácido oleico 18:1 $\Delta^9$ .

Partiendo del estearato y gracias a la acción de las elongasas, se podrán sintetizar ácidos grasos saturados más largos.

Tanto el proceso de elongación como desaturación de los AG se localizan en el retículo endoplasmático.

### 5.4.2. Desaturasas: Oxidasas de función mixta.

Las desaturasas u oxidasas son unas enzimas catalizadoras de un proceso de oxidación. Reducen el oxígeno molecular, liberando agua en el proceso.

Se llaman oxidasas de función mixta porque oxidan dos sustratos y reducen uno. En la Figura 10 podemos ver en amarillo los sustratos que son oxidados por acción de esta enzima; el AG y el NADPH + H<sup>+</sup>. La desaturasa transfiere los átomos de hidrógeno al oxígeno molecular (O<sub>2</sub>), formando el doble enlace y liberando agua.

Las oxidasas de función mixta están formadas por una cadena de transporte de electrones, ya que los cofactores utilizados (en este caso NADPH + H<sup>+</sup>) no pueden realizar una oxidación directa.

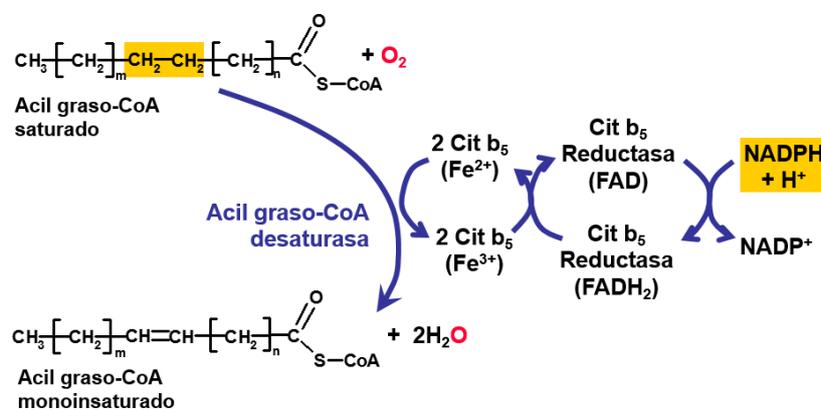


Figura 10. Reacción de las Acil-CoA desaturasas. Oxidasas de función mixta.

Como se ha observado, las reacciones catalizadas por oxidasas de función mixta tienen un papel fundamental en la síntesis de los LC-PUFAs, ya que intervienen en su desaturación. También intervienen en otros procesos como la síntesis de hormonas esteroideas.

### 5.4.3. Síntesis de los PUFAs.

Los AG insaturados, contienen al menos un doble enlace en su estructura. Aquellos AG que contienen 2 o más dobles enlaces reciben el nombre de **PUFAs** (Poly Unsaturated Fatty Acids), clasificados en dos familias dependiendo de la posición del último doble enlace ( $\omega$ -6 u  $\omega$ -3, explicado en el apartado 6.2).

Como acabamos de ver, el ser humano es capaz de introducir dobles enlaces en la posición  $\Delta^9$  (siendo capaces de sintetizar ácido palmitoleico y ácido oleico). También podemos introducir dobles enlaces anteriores a esta posición, sin embargo no disponemos de desaturasas que introduzcan el doble enlace posterior al C 9, a diferencia de las células vegetales.



Siguiendo el mismo proceso que ocurre en la transformación del LA en AA, el  $\alpha$ -linolénico (ALA) se convertirá en ácido **eicosapentanoico** 20:5( $\Delta^{5,8,11,14,17}$ )  $\omega$ -3 (EPA). El EPA también es precursor de algunos eicosanoides como la prostaglandina-3, el tromboxano-3 y el leucotrieno-5.

Otro de los productos más importantes de la familia  $\omega$ -3 es el ácido docosahexanoico (DHA, 22:6 $\Delta^{4,7,10,13,16,19}$ ). El DHA también es un precursor de eicosanoides, con propiedades antiinflamatorias a diferencia de los originados a partir del AA, como podemos ver en la siguiente figura (fig 12).

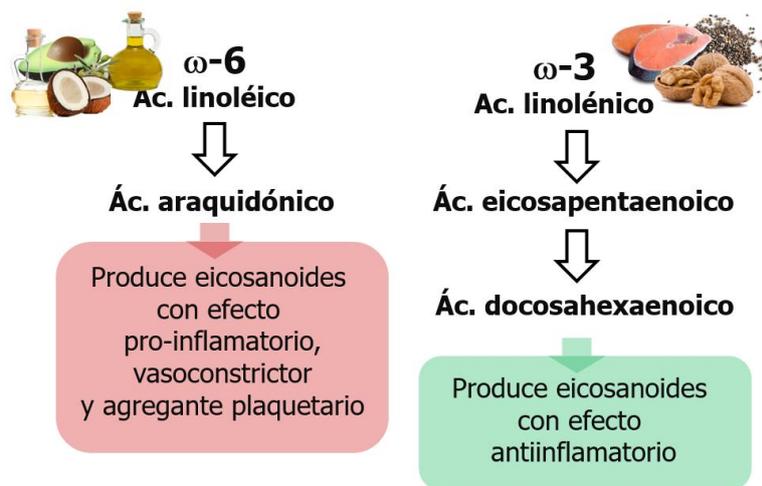


Figura 12. Productos de los ácidos AA, EPA y DHA. La ingesta de estas dos familias debe estar en equilibrio 3:1, manteniendo así el estado inflamatorio.

La conversión de ALA en DHA requiere varias elongaciones y desaturaciones; todas ellas tienen lugar en el retículo endoplasmático excepto el último paso, que requiere una translocación a los peroxisomas (el compartimento celular donde se realiza la  $\beta$ -oxidación de los LC-PUFAs). Mediante esta  $\beta$ -oxidación peroxisomal se eliminarán dos C. En la figura 13 se puede comprender mejor el proceso por el cual se origina el DHA.

#### 5.4.4. Variaciones interindividuales en la síntesis de LC-PUFAs.

Actualmente se cree que las desaturasas  $\Delta^5$  y  $\Delta^6$  juegan un papel clave en las enfermedades inflamatorias. Numerosos ensayos funcionales con ratones han demostrado que los inhibidores selectivos de ambas desaturasas tenían como resultados acusados efectos antiinflamatorios.

Es por ello que los mecanismos reguladores de la síntesis de las desaturasas  $\Delta^5$  y  $\Delta^6$  han sido ampliamente estudiados, comenzando sus estudios a principios de 1999. Las desaturasas  $\Delta^5$  y  $\Delta^6$  se han identificado como productos de expresión de los genes FADS1 y FADS2, genes que se encuentran en el cromosoma 11. Anteriormente ya había sido descrita una relación de ligamiento entre esta región (11q12-13.1) o sus

regiones proximales, con algunas enfermedades complejas como el asma, atopia, trastorno bipolar, osteoartritis y DM tipo 1. [13]

Recientes estudios han reportado distintas variantes para los genes FADS1 y FADS2, donde distintas variables genéticas de la misma desaturasa suponían un aumento o disminución de los niveles de PUFAs y PUFAs de cadena larga (LC-PUFAs) en sangre [9].

Generalmente, la composición de los fosfolípidos plasmáticos (qué tipos y qué proporciones de AG los componen), ha sido el parámetro más utilizado. Esto permite reflejar si los AG que se han ingerido en la dieta del grupo analizado tienen relación con los que conforman sus fosfolípidos. O si estas proporciones de AG se explicarían con una mayor o menor síntesis endógena de estos.

Por ejemplo, Schaeffer L et al [10] demostraron que la proporción presente de los distintos AG en los fosfolípidos del suero es controlada genéticamente por las desaturasas (FADS1 y FADS2). Para ello se analizaron distintos polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs).

Los resultados obtenidos fueron que, para un grupo de 727 personas sin variaciones interindividuales en su consumo de AG, la presencia de uno u otro SNPs suponía una variabilidad del 28% en la presencia del ácido araquidónico y hasta un 12% para sus AG precursores.

Este estudio confirma la hipótesis de que distintas variantes genéticas suponen una diferencia en la conversión de los PUFAs  $\omega$ -3 y  $\omega$ -6 a sus derivados LC-PUFAs.

Guerra et al [11] realizaron un seguimiento durante 5 años de los AG presentes en los fosfolípidos plasmáticos en 28 niños, con mediciones a los 24, 36 y 60 meses de edad. Este estudio longitudinal demostró una gran influencia de la síntesis endógena individual, ya que se pudo observar el incremento en la presencia de PUFAs a medida que los niños crecían, sin que esto estuviera correlacionado con la ingesta.

Los niveles de AG monoinsaturados en plasma descendieron mientras que los ratios  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 LC-PUFA, ratio AA/LA y ratio DHA/ALA aumentaron significativamente.

La significación de estos ratios medidos refleja un desarrollo de la síntesis endógena individual, de gran importancia para la presencia de estos LC-PUFAs en el organismo.

Otros múltiples estudios han demostrado variaciones interindividuales en la capacidad para sintetizar de manera endógena los LC-PUFAs.

Una duda que surge tras el estudio de las rutas de síntesis de los LC-PUFAs es qué pasaría con aquellas personas cuya genética limite la expresión de los genes FADS1 y FADS2, o en casos cuyas desaturasas posean una tasa de conversión comprometidamente baja.

La respuesta que nos surge es una necesidad de consumir en la dieta no solo los precursores ALA y LA, sino también sus productos EPA, DHA y AA como si estos fueran igualmente esenciales.

Sin embargo, Park et al [12] documentó en 2009 una vía alternativa utilizando otra desaturasa, la  $\Delta^8$ . La existencia de esta desaturasa ha sido verificada en estudios de clonación molecular, así como en estudios que demuestran su presencia en células de mamíferos. Esta actividad desaturasa se ha analizado y parte de los individuos estudiados la presentaban y parte no.

Esta vía alternativa aparece representada en la figura 13, en ella los ácidos grasos precursores de las dos series  $\omega$ -3 y  $\omega$ -6 ALA y LA sufren en primer lugar una elongación dando ETE (ácido eicosatrienoico,  $20:3\Delta^{11,14,17}$ ) y EDA (ácido eicosadienoico,  $20:2\Delta^{11,14}$ ) respectivamente. Estos dos AG sufrirán una posterior desaturación mediada por la desaturasa  $\Delta^8$ , dando lugar a ETA (ácido eicosatetraenoico,  $20:4\Delta^{8,11,14,17}$ ) y DGLA (ácido dihomo  $\gamma$ -linolénico,  $20:2\Delta^{8,11,14}$ ).

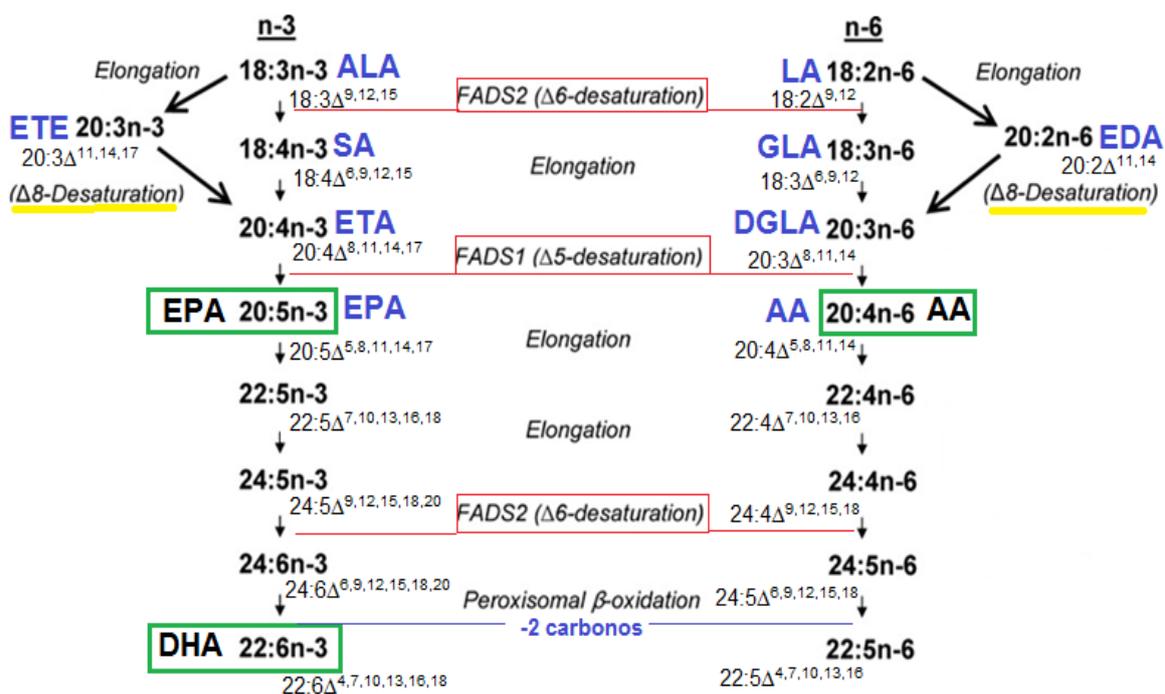


Figura 13. Vía alternativa reportada por Park et al mediada por la desaturasa  $\Delta^8$ , señalada con flechas diagonales, en vertical la vía común mediada por las desaturases  $\Delta^5$  y  $\Delta^6$ . Donde; ALA ácido  $\alpha$ -linolénico, SA ácido estearidónico, ETA ácido eicosatetraenoico, EPA ácido eicosapentanoico, ETE, ácido eicosatrienoico. LA ácido linolénico, GLA ácido  $\gamma$ -linolénico, DGLA ácido dihomo  $\gamma$ -linolénico, EDA ácido eicosadienoico y AA ácido araquidónico.

Estos dos AG producidos tras la desaturación (ETA y DGLA) son los mismos que se habrían producido en la vía común mediada por la desaturasa  $\Delta^6$ .

En el caso de que el sujeto solo careciera de la desaturasa  $\Delta^6$ , podría continuar con el proceso de síntesis llegando a los productos EPA y AA, pero no al DHA.

Sin embargo, si careciera de ambas desaturasas  $\Delta^6$  y  $\Delta^5$  se acumularían los productos ETA y DGLA, no pudiendo seguir el proceso de síntesis y convirtiendo a EPA, AA y DHA en AG esenciales que deberían ser ingeridos en la dieta.

En definitiva, tanto los polimorfismos de las desaturasas FADS1 y FADS2, como la presencia genética de los genes que codifican las desaturasas  $\Delta^6$ ,  $\Delta^5$  y  $\Delta^8$  son factores muy importantes que contribuyen a la variabilidad de los niveles de PUFAs en el organismo.

Por ejemplo, en determinados individuos más del 28% de la variación en los niveles de AA en sangre se debe a una variación genética, mientras que solo un 10% de la variación se debe a la presencia de sus AG precursores [13].

En todos los estudios analizados se demostraron menores porcentajes de variación en la familia de AG  $\omega$ -3 con respecto a la  $\omega$ -6. Esto puede deberse a una mayor importancia en la ingesta dietética de sus precursores (ALA, principalmente ingerido en aceites vegetales), y de sus productos (EPA y DHA, presentes principalmente en productos marinos).

Por ello podemos determinar que los niveles de los ácidos grasos LA y ALA en sangre y en membranas no se deben únicamente a la dieta, sino a sus transformaciones posteriores dependientes de una larga extensión de diferentes variables genéticas. Teniendo esto en cuenta, determinados subgrupos de la población pueden tener requerimientos muy distintos para la ingesta de PUFAs o LC-PUFAs, con el fin de obtener efectos biológicos similares.

#### **5.4.5. Recomendaciones nutricionales.**

Hoy en día, en las dietas occidentales los PUFAs suponen más del 20% de los lípidos ingeridos. En la mayoría de los casos, LA y ALA suponen más del 95% de estos PUFAs. El ácido linoléico es el principal PUFA, encontrado en cantidades significativas en muchos aceites vegetales (como el de maíz, girasol, soja, cártamo) y en productos hechos con dichos aceites (productos industriales). [14]

El ácido  $\alpha$ -linolénico se encuentra en el tejido de plantas verdes, en algunos aceites comunes como lino, soja, colza... y en frutos secos.

Durante los últimos 40 años el consumo de LA se ha incrementado notablemente en los países occidentales como consecuencia de un aumento en la popularidad de determinados aceites, margarinas y productos precocinados. Aunque el consumo de ALA ha variado ligeramente durante este tiempo, la consumición de ambos PUFAs excede los requerimientos mínimos necesarios para prevenir la deficiencia de estos AG esenciales.

Sin embargo, el consumo de LA se ha incrementado excesivamente, cambiando el ratio  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 recomendado en la dieta. Frente a una recomendación ideal de consumir en proporción 3:1 los LA/ALA, este ratio se ha visto incrementado progresivamente. A día de hoy se estima un consumo entre 5 y 20 veces mayor de LA frente a ALA.

El primer objetivo nutricional para mantener adecuadas tasas de síntesis entre ambas familias, recordando que compiten por las mismas vías metabólicas y su desbalance provoca un estado inflamatorio en el organismo, sería reducir el consumo de AG  $\omega$ -6 y aumentar el de  $\omega$ -3, con el fin de lograr un ratio de 3:1.

Para ello es importante conocer la presencia de estas familias  $\omega$  en los aceites vegetales; en la figura 14 se representa el porcentaje medio de  $\omega$ -3 y  $\omega$ -6 por cada 100g de producto (en verde y rojo) y a su lado la proporción de  $\omega$ -6 frente a  $\omega$ -3. Por ejemplo, el aceite de oliva presenta una proporción de 16 veces  $\omega$ -6 por cada 1g de  $\omega$ -3 (en amarillo).

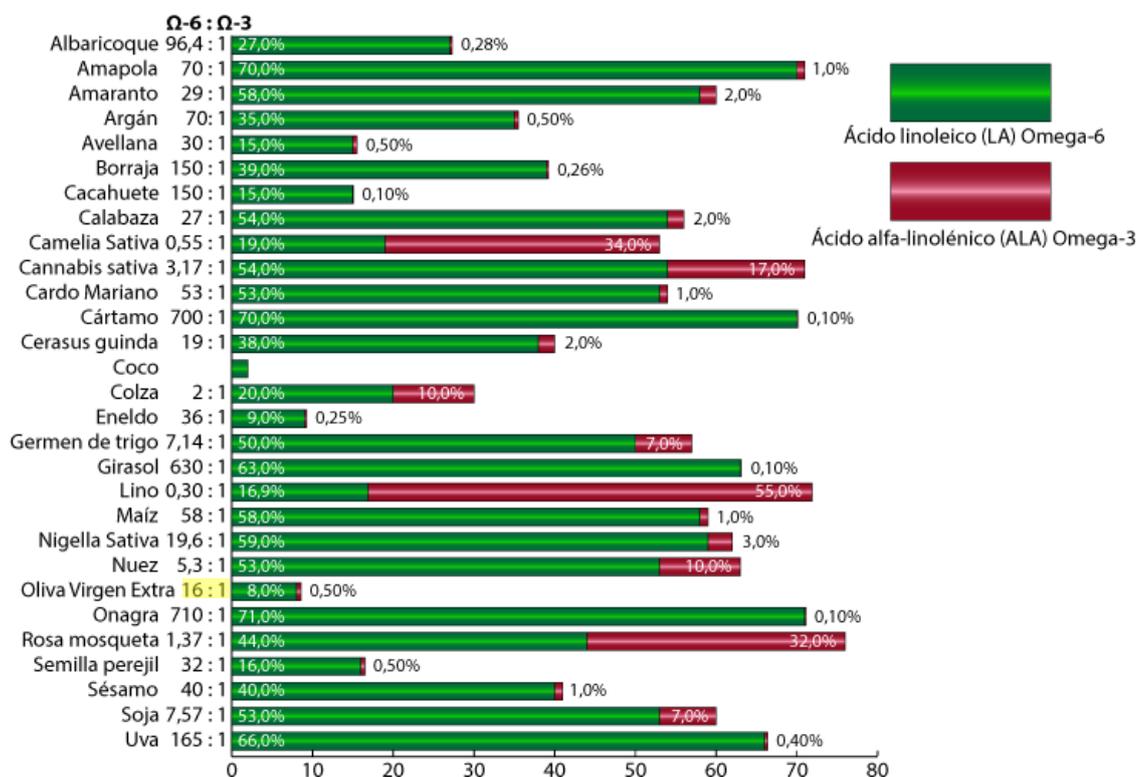


Figura 14. Equilibrio entre Omega-6 y Omega-3 en aceites vegetales. [15]

En la figura podemos ver el elevado contenido en Omega-3 del aceite de lino. El consumo de este aceite, así como de sus semillas u otras como las de chía, es una reciente tendencia alimentaria que nos ayuda a aumentar nuestro consumo en AG  $\omega$ -3. Actualmente, el mercado de estos productos está en auge, y es muy fácil encontrarlas en el supermercado.

Por ello resulta totalmente recomendable el consumo diario de estas semillas. Sin embargo debemos tener en cuenta que el  $\omega$ -3 ingerido es únicamente el precursor (ALA) y no sus derivados LC-PUFAs (EPA y DHA).

En contraste con el consumo de los dos AG esenciales (LA y ALA), la ingesta dietética de sus derivados más largos, los LC-PUFAs, es marcadamente menor en los últimos años; existe un menor consumo de pescados frescos, sustituyéndolos por productos precocinados. Por eso, y especialmente en aquellas personas con bajas tasas en sus desaturadas, se debería asegurar la ingesta de 500mg de DHA/EPA al día, presentes principalmente en productos marinos. [13]

En la siguiente tabla (2) se resaltan algunos de los AG importantes a nivel nutricional así como las principales fuentes alimenticias donde podemos encontrarlos.

Tabla 2. Principales AG y sus fuentes alimenticias. [16]

Familia	Ejemplo	Fuentes
Saturados	A. Esteárico A. Palmítico	Carnes Aceite de coco
Mono-insaturados (omega-9)	A. Oleico	Aceite de oliva y de soya; aguacate, maní, almendras
Poli-insaturados (omega-6)	A. Linoleico	Aceite de girasol, soya, ajonjolí, colza
	A. Araquidónico	Carnes magras
Poli-insaturados (omega-3)	A. Alfa-linolénico	Vegetales verdes, aceite de linaza, colza, soya y algunos cereales
	A. Eicosapentaenoico	Atún, salmón, sardina, aceite de pescado, hígado
	A. Docosahexaenoico	Atún, salmón, sardina, aceite de pescado, hígado + productos fortificados derivados de algas ricas en DHA. Huevos de gallina con dieta rica en Omega 3

## 5.5. Daño oxidativo.

Una vez conocido el proceso de síntesis de los PUFAs, los AG con mayor número de dobles enlaces en su estructura hidrocarbonada, y por tanto los más susceptibles a procesos como la autooxidación lipídica, cabe explicar cómo se desarrolla ésta.

La importancia de esta alteración que se da en los AG insaturados reside en que es la degradación más frecuente de los AG y con mayor repercusión en el ámbito nutricional.

Este proceso de autooxidación genera lo que se denomina **daño o estrés oxidativo**, causado por un desequilibrio entre la producción de prooxidantes (generalmente, especies reactivas del oxígeno) y la capacidad del sistema biológico para compensar o reparar el daño resultante mediante la presencia de antioxidantes. [17]

En el organismo humano, estos desbalances causados por un estrés oxidativo descontrolado pueden originar efectos tóxicos a través de la producción de peróxidos y

radicales libres que dañan a todos los componentes de la célula, incluyendo las proteínas, los lípidos y el DNA. En los alimentos su consecuencia es el ya explicado **enranciamiento**.

### **5.5.1. Radicales libres; especies reactivas de oxígeno.**

Los radicales libres (prooxidantes) son especies químicas caracterizadas por tener uno o varios electrones desapareados. Son extremadamente inestables, poseen una vida media muy corta, tienen un gran poder reactivo y generan el inicio de una reacción en cadena que puede tener como resultado el deterioro de la membrana celular o incluso del DNA.

En contraposición, los antioxidantes son moléculas capaces de retardar o prevenir la oxidación causada por los radicales libres. Son agentes reductores que frenan las reacciones oxidativas captando los electrones desapareados u oxidándose ellos mismos. [18]

Los radicales libres más frecuentes en la autooxidación lipídica aparecen recogidos en la tabla 3; son las especies reactivas de oxígeno (ROS) o especies reactivas del nitrógeno (RNS).

Se producen de forma endógena por la mitocondria, la membrana plasmática (NADPH oxidasa), el retículo endoplasmático (Citocromo P450) y los peroxisomas. Estos orgánulos producen dichos compuestos mediante reacciones enzimáticas, también la autooxidación de moléculas como las catecolaminas o la hidroquinona son fuentes de ROS. [19]

Además, diversos factores externos, como radiación ionizante, rayos ultravioletas, tabaco, infecciones patógenas, toxinas ambientales y la exposición a herbicidas o insecticidas, son fuentes de producción de ROS y RNS.

*Tabla 3. Clasificación y abreviatura de las especies reactivas. Bajo esta denominación no solo se encuentran radicales libres, sino también agentes oxidantes no radicales pero fácilmente convertibles en radicales.*

<b>Clasificación</b>	<b>Radical libre</b>	<b>Abreviatura</b>
Especies reactivas del oxígeno	Oxígeno singulete	O <sub>2</sub>
	Ión superóxido	O <sub>2</sub> <sup>•</sup>
	Radical hidroxilo	OH <sup>•</sup>
	Peróxido de hidrógeno	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
	Radicales alcoxi y peroxi	RO <sup>•</sup> Y ROO <sup>•</sup>
	Radical hidroperoxilo	ROOH <sup>•</sup>
Especies reactivas del nitrógeno	Óxido nítrico	NO <sup>•</sup>
	Dióxido nítrico	NO <sub>2</sub> <sup>•</sup>
	Peroxinitrito	ONOO <sup>•</sup>

Los dos tipos de ROS que afectan a los lípidos de forma más frecuente son los radicales hidroxilo (OH<sup>•</sup>) e hidroperoxilo (OOH<sup>•</sup>).

El radical hidroxilo es un compuesto pequeño, muy móvil, soluble en agua y una de las especies de oxígeno activado más reactivas. Este radical puede producirse en el metabolismo celular a partir del oxígeno.

Una célula produce cerca de 50 radicales hidroxilo cada segundo. En un día completo, cada célula generaría 4 millones de radicales hidroxilo, los cuales pueden ser neutralizados o atacar a las biomoléculas. Estos radicales causan daño oxidativo en las células, ya que atacan de manera inespecífica a las moléculas que se encuentran en las proximidades de su producción. El daño que producen se relaciona con enfermedades degenerativas, enfermedades cardiovasculares, cáncer... [19]

El radical hidroperóxilo ( $\text{OOH}^*$ ) es una forma protonada del anión superóxido ( $\text{O}_2^-$ ), con una capacidad oxidante mucho más fuerte que dicho anión, y capaz de iniciar una oxidación en cadena, conduciendo a una peligrosa degradación de la función de la membrana [20].

### **5.5.2. Proceso de la peroxidación lipídica.**

La peroxidación lipídica puede ser descrita, generalmente, como un proceso bajo el cual unos oxidantes (como los radicales libres), atacan a aquellos lípidos que contienen en su estructura algún doble enlace, especialmente a los AG poliinsaturados (PUFAs).

A lo largo de las últimas décadas, han sido múltiples los estudios realizados con respecto a la peroxidación lipídica y su importante papel en la biología celular y la salud humana. Actualmente se conoce que los glicolípidos, fosfolípidos y el colesterol son importantes dianas de estas modificaciones peroxidativas potencialmente letales.

El proceso de la peroxidación lipídica se divide en tres pasos principales: iniciación, propagación y terminación [21].

1. **Iniciación.** En este paso, los prooxidantes (como los radicales hidroxilos) captan el hidrógeno alílico, una molécula de hidrógeno que contiene uno de los átomos de carbono contiguos al doble enlace. Este ocasiona la formación del lípido radical ( $\text{L}^*$ ) y la liberación de agua (Ver figura 15).

2. **Propagación.** Tras la formación del radical del ácido graso ( $\text{L}^*$ ), este no es una molécula muy estable, por lo que reacciona rápidamente con el oxígeno molecular, formando un radical peroxi-lipídico ( $\text{LOO}^*$ ).

Este compuesto continúa siendo inestable, por lo que vuelve a reaccionar, esta vez con otro ácido graso, captando su hidrógeno alílico y haciendo de éste un radical de ácido graso diferente (generando un nuevo lípido radical  $\text{L}^*$ ). Al captar el hidrógeno el lípido radical inicial se convierte en un hidroperóxido lipídico ( $\text{LOOH}$ ).

Esto constituye una reacción en cadena, ya que el nuevo radical de ácido graso sigue siendo inestable y se comportará igual que el anterior.

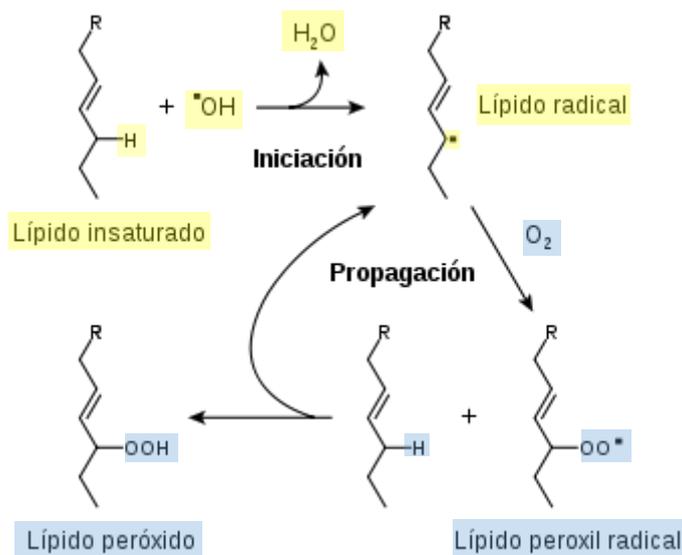


Figura 15. Fases de iniciación y propagación en la peroxidación lipídica. En amarillo aparecen las reacciones pertenecientes a la fase de iniciación y en azul las referentes a la propagación. Imagen: TimVickers

3. **Terminación.** Esta etapa es vital para evitar el daño oxidativo. En ella los antioxidantes como la vitamina E u otros donan un átomo de hidrógeno a la especie radical ( $\text{LOO}\cdot$ ), formando un radical de vitamina E, que reacciona con otro  $\text{LOO}\cdot$  formando productos no radicales.

Es decir, cuando un radical reacciona, siempre produce otro radical, es por ello que se trata de un mecanismo de reacción en cadena. La reacción radical solo se detendrá cuando dos radicales reaccionen y produzcan una especie no radical, gracias a la intervención de los antioxidantes (figura 16). [22]

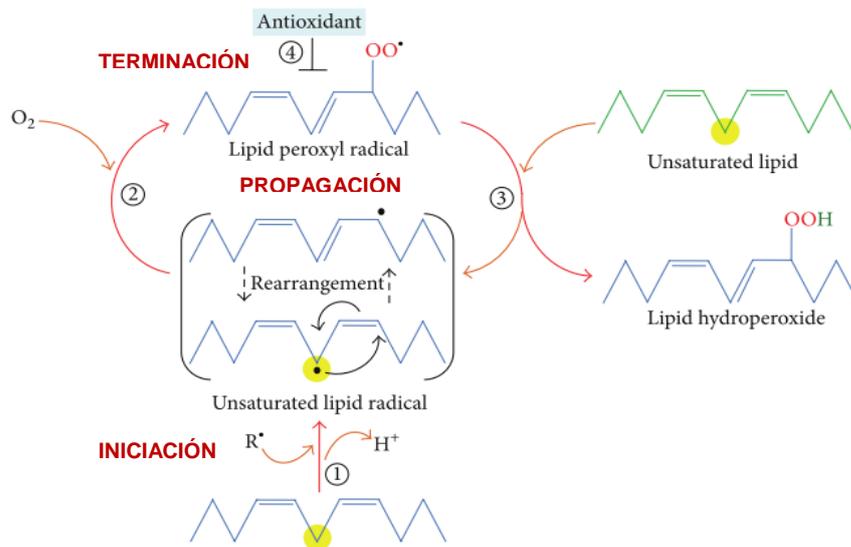


Figura 16: Tras la iniciación el radical lipídico formado tiende a estabilizarse mediante un reordenamiento molecular (etapa 1). En la fase de propagación, el radical lipídico reacciona rápidamente con el oxígeno para formar un radical peróxido lipídico (paso 2). Este capta un hidrógeno de otro lípido insaturado generando un nuevo radical lipídico y un hidroperóxido lipídico (paso 3). En la **reacción de terminación**, los antioxidantes donan un átomo de hidrógeno a la especie del radical peróxido-lipídico dando como resultado la formación de un producto no radical (etapa 4) y deteniendo el ciclo. [22]

### 5.5.3. Productos de la peroxidación lipídica.

La peroxidación lipídica produce una amplia variedad de productos de oxidación. Los principales son los hidroperóxidos lipídicos (LOOH), (el producto final de la fase de propagación).

Existen múltiples aldehídos que se pueden formar como productos secundarios de la peroxidación, donde los más frecuentes son: **Malondialdehído (MDA)**, Propanal, Hexanal y **4-hidroxinonenal (4-HNE)**. En la figura 17 podemos ver los productos más importantes, MDA y 4-HNE.

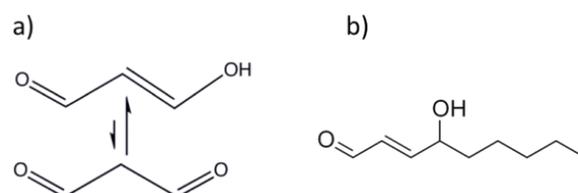


Figura 17. Fórmula de los dos principales aldehídos formados durante el proceso de la peroxidación lipídica a) malondialdehído, b) 4-hidroxinonenal

El MDA parece ser el producto más mutagénico de la peroxidación lipídica, mientras que 4-HNE es el más tóxico.

El MDA ha sido utilizado en los últimos años como un biomarcador de la peroxidación de los ácidos grasos  $\omega$ -3 y  $\omega$ -6 debido a su sencilla reacción con el ácido tiobarbitúrico (TBA), midiendo su reactividad con este ácido. Debido a que el MDA es uno de los marcadores más populares y fiables que determinan el estrés oxidativo en situaciones clínicas, así como por su alta reactividad y toxicidad, constituye un importante objetivo para la comunidad de investigación biomédica. [23]

Entre los diversos sustratos, las proteínas, las membranas y el DNA son particularmente susceptibles a la modificación causada por estos aldehídos. El MDA y 4-HNE juegan un papel crítico en muchos procesos celulares y pueden inducir graves alteraciones en las biomoléculas, ocasionando la aparición de estados patológicos.

Sin embargo, estas moléculas parecen tener un comportamiento dual, ya que la respuesta celular puede tender a mejorar su supervivencia o a promover la muerte celular, dependiendo de su presencia en la célula y de la vía activada.

En la Figura 18 se recogen cinco niveles de concentración del aldehído 4-HNE y sus consecuencias:

En **niveles fisiológicos**, el 4-HNE es metabolizado rápidamente para proteger las células. Las células no son dañadas y sobreviven.

En **niveles bajos**, 4-HNE funciona como una molécula señalizadora. En estas concentraciones el aldehído desempeña un papel regulador de factores de transcripción sensibles al estrés. Actúa activando vías de respuesta al estrés, con el consiguiente efecto antioxidante. Las células sobreviven.

Con **niveles medios**, el 4-HNE sigue actuando como molécula señalizadora, y se encarga de reconocer las proteínas u organelas que han sido dañadas por el estrés. Posteriormente inducirá su autofagia, senescencia celular o detención del ciclo celular. Las células subsisten.

En **niveles altos**, la concentración de 4-HNA es mayor de lo que la célula puede tolerar, por lo que se induce la apoptosis celular. Esto puede desencadenar en el desarrollo de estados patológicos como deterioro del DNA, inflamación y estrés oxidativo. Las células mueren.

Finalmente, en **niveles muy altos**, se produce una muerte programada de las células. Esto ocasiona un perjuicio irreversible, envejecimiento acelerado y muerte celular. [22]

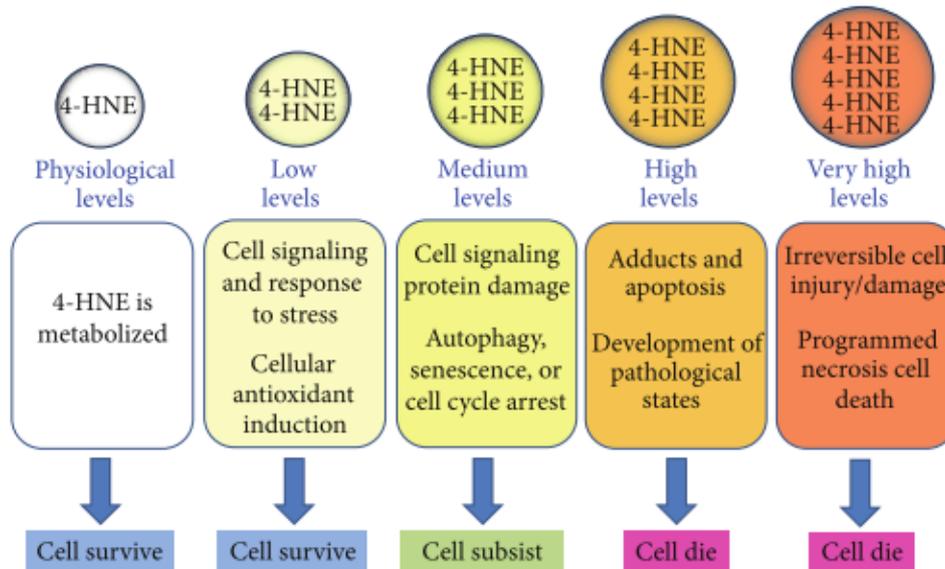


Figura 18. Concentración del aldehído 4-HNE y sus consecuencias en la célula, en orden creciente de concentración. [22]

#### 5.5.4. Nuevas Funciones: Moléculas señalizadoras.

Como acabamos de ver, especies como el aldehído 4-HNE pueden funcionar como moléculas señalizadoras en unas determinadas concentraciones celulares.

Los PUFAs, no solo son nutricionalmente esenciales, sino que también median algunas de sus bioactividades mediante la formación de metabolitos oxigenados. Estos lípidos bioactivos están formados por reacciones catalizadas por enzimas como la COX (ciclooxigenasa), LOX (lipoxigenasa) y citocromo-P450, así como por la autoxidación lipídica.

La **lipoxigenasa** (LOX) es mediadora de los ácidos hidroperoxieicosatetraenóicos (HPETEs), lipoxinas, leucotrienos o hepoxilinas, formados mediante biosíntesis tras la oxidación del ácido araquidónico (AA como precursor).

La **ciclooxigenasa** (COX) participa en la formación de prostaglandinas.

El **citocromo P-450** (CYP), que a su vez participa en la síntesis de ácidos epoxieicosatrienoicos, leucotoxinas, tromboxina o prostaciclina.

Estas enzimas usan como sustrato preferido el ácido graso AA, aunque el EPA y el DGLA también son ampliamente utilizados. [24]

### 5.5.5. Importancia de los antioxidantes.

Como ya se ha mencionado en el proceso de la peroxidación lipídica (punto 5.5) los antioxidantes son la única forma de detener la reacción de propagación en cadena de la peroxidación lipídica.

Estos actúan reaccionando con los radicales libres según la siguiente reacción:  $R^\bullet + AH \rightarrow RH + A^\bullet$ , donde el antioxidante (AH) se transforma en el radical libre ( $A^\bullet$ ) y el radical lipídico vuelve a ser una molécula no reactiva.

La diferencia fundamental es que este radical libre del antioxidante no es lo suficientemente reactivo para seguir dando lugar a reacciones de propagación, por lo que será destruido o se unirá a otro radical libre dando otra molécula estable.

Mientras el organismo posea las cantidades adecuadas de estos importantes micronutrientes, el cuerpo será capaz de combatir la exposición diaria a los radicales libres, evitando el estrés oxidativo (dañando tejidos y órganos) y el consiguiente envejecimiento prematuro. Numerosos estudios han confirmado los beneficios de los antioxidantes y el papel que juegan en el mantenimiento de la salud y la reducción del riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, cáncer o Alzheimer. [25]

Un grupo de antioxidantes liposoluble muy importante son los tocoferoles (Vitamina E). Estos están presentes en los aceites vegetales, estabilizan los lípidos e impiden su autoxidación; hay varios subtipos de tocoferoles, donde el más eficaz se ha demostrado que es el  $\alpha$ -tocoferol. Estos tocoferoles están presentes en aceites vegetales en distinta proporción (Tabla 4).

Tabla 4. Tipos de aceites ricos en PUFAs. Porcentajes de ácidos grasos y concentraciones de vitamina E por cada 100g de producto. [26]

<b>ACEITES</b>						
Ácidos grasos %	<b>Girasol</b>	<b>Oliva</b>	<b>Soja</b>	<b>Maíz</b>	<b>Cánola</b>	<b>Palma</b>
Saturados	11,03	14,00	16,88	12,35	7,27	39,77
Monoinsaturados	33,16	69,7	22,72	29,81	60,74	43,49
Poliinsaturados	49,61	11,2	57,99	53,89	27,67	12,3
Vitamina E (ppm)						
$\alpha$ -tocoferol	475,1	304,16	141	214,70	174,10	223,8
$\beta$ + $\gamma$ -tocoferol	31,4	98,15	825,60	453,60	424,50	31,2
$\delta$ -tocoferol	-	18,29	568,8	86,90	18,90	15,7
$\alpha$ -tocotrienol	-	-	-	27,10	-	310,9
$\beta$ + $\gamma$ -tocotrienol	-	-	-	-	-	492,60
$\delta$ -tocotrienol	-	-	-	-	-	65,40
Total	506,5	420,6	1535,40	782,30	617,50	1139,6

Sin embargo, la presencia de vitamina E no solamente tiene efectos positivos, un estudio realizado por Marchese et al [27] examinó los posibles impactos negativos del consumo de Vit E en sus diferentes formas. Concretamente se centraron en la forma llamada gamma-tocoferol (más abundante en aceite de colza, soja, maíz) y en alfa-tocoferol (en aceite de oliva y girasol).

Se examinó la función pulmonar de 4,526 personas que participaron en el Estudio *CARDIA* (Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study) durante 20 años.

Los resultados determinaron que un alto nivel de gamma-tocoferol fue asociado a una reducción de entre el 10 y el 17% de la función pulmonar de los participantes (reducción considerada asma). Por el contrario, los niveles altos de alfa-tocoferol, mejoraron la función pulmonar.

Por ello, y según este estudio, los países que utilizan en mayor medida los aceites de soja, maíz o colza (como EEUU) han demostrado ser los lugares en los que se padece asma con mucha más frecuencia que en países como España. Esto se debe al alto consumo de aceite de oliva en España, con una mejor relación entre los  $\alpha$  y  $\beta$  tocoferoles.

Esto nos ayuda no solo a determinar la importancia de consumir aceites o alimentos ricos en PUFAs, sino también a decidir cuáles son más apropiados para prevenir un la aparición de determinadas patologías.

Además de la vitamina E existen otros antioxidantes muy recomendados para prevenir el estrés oxidativo celular y sus consiguientes perjuicios. Estos son la Vitamina C, los carotenoides (Vitamina A) o los polifenoles.

Actualmente se aconseja consumir entre 100 y 200 miligramos de vitamina C cada día en forma de cinco raciones diarias de frutas y verduras, recordando que se trata de una vitamina termolábil y se degrada con el calor. [28]

## **6. Conclusión**

En conclusión, tras conocer la existencia de las distintas variables genéticas que controlan nuestras tasas de biosíntesis de LC-PUFAs, y siendo el conocimiento de nuestra constitución genética individual tan escaso, la mejor opción consiste en asegurarnos no solo el consumo de los precursores LA y ALA, sino también de sus productos principales, AA, EPA y DHA.

Además debemos tener en cuenta la importancia del consumo diario de antioxidantes, ya que podemos prevenir o retrasar la aparición de enfermedades relacionadas con un desbalance en el estado redox (con exceso de radicales libres), como la diabetes, cáncer y cardiopatías. [29]

## 7. Bibliografía

- [1] Wellcome Trust. LIPID MAPS® [website]. Last update June 2017. Disponible en: <http://www.lipidmaps.org/>
- [2] Lehninger AL, Nelson DL, Cox MM. Principios de Bioquímica. 6ª ed. Barcelona. Ediciones Omega. 2014
- [3] Barden L, Decke EA. Lipid Oxidation in Low-moisture Food: A Review. Crit Rev Food Sci Nutr. 2016 Nov 17; 56 (15): 2467-2482.
- [4] Angel Herráez. Biomodel; páginas de bioquímica y biología molecular [website]. Last update April 2016. Disponible en: <http://biomodel.uah.es/>
- [5] Schmelzer K, Fahy E, Subramaniam S, Dennis EA. The Lipid Maps Initiative in Lipidomics. Methods Enzymol. 2007;432 (7):171-183.
- [6] Groch J, Rubeen K, Israni MD. Trans Fats Judged Major Villain in Cardiovascular Disease. MedPage Today. 2006 Apr 13.
- [7] Wiktorowska-Owczarek, A., Bereziska, M., & Nowak, J. Z. (2015). PUFAs: Structures, metabolism and functions. Advances in Clinical and Experimental Medicine, 24(6), 931–941.
- [8] Berg JM, Stryer L, Tymoczko JL. Bioquímica: Curso Básico. 1ª ed. Madrid. Reverte. 2014
- [9] Cho HP, Nakamura MT, Clarke SD. Cloning, expression and nutritional regulation of the mammalian Delta-6 desaturase. J Biol Chem 1999; 274(1):471-7.
- [10] Schaeffer L, Gohlke H, Muller M, et al. Common genetic variants of the FADS1 FADS2 gene cluster and their reconstructed haplotypes are associated with the fatty acid composition in phospholipids. Hum Mol Genet 2006;15: 1745-56.
- [11] Guerra A, Demmelmair H, Toschke AM, et al. Three-year tracking of fatty acid composition of fatty acid composition of plasma phospholipids in healthy children. Ann Nutr Metab 2007;51: 433-8.
- [12] Park WJ, Kothapalli KS, Lawrence P, Tyburczy C, Brenna JT. An alternate pathway to long-chain polyunsaturates: the FADS2 gene product Delta8-desaturates 20:2n-6 and 20:3n-3. J Lipid Res. 2009 Jun; 50(6):1195-202.
- [13] Glaser C, Heinrich J, Koletzko B. Role of FADS1 and FADS2 polymorphisms in polyunsaturated fatty acid metabolism. Metabolism. 2010 Jul; 59 (7):993-9.
- [14] Wiktorowska A, Berezińska M, Jerzy Z, Nowaka B. PUFAs: Structures, Metabolism and Functions. Adv Clin Exp Med 2015, 24, 6, 931–941
- [15] Pérez Díaz MJ. Linovita, aceites para la vida [website]. Disponible en: <http://www.linovita.es/>

- [16] Marcano RJ. Los Ácidos Grasos Omega 3 y su importancia [sitio web]. Disponible en: <https://ww.medicinapreventiva.com>.
- [17] Instituto Nacional de Ciencias de Salud Ambiental. ¿Qué es el estrés oxidativo? Environmental Health Fact Sheet. Jun 2014: 2.
- [18] Sun YE, Wang WD, Chen HW, Li C. Autoxidation of Unsaturated Lipids in Food Emulsion. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2011 May; 51(5):453-66.
- [19] Moldovan L, Moldovan NI. Oxygen free radicals and redox biology of organelles. *Histochemistry and Cell Biology*, vol. 122, no. 4, pp. 395–412, 2004
- [20] Browne RW, Armstrong D. HPLC analysis of lipid- derived polyunsaturated fatty acid peroxidation products in oxidatively modified human plasma. *Clinical Chemistry*. Vol. 46, no. 6, part 1, pp. 829–836, 2000
- [21] Reis A, Spickett CM. Chemistry of phospholipid oxidation. *Biochimica et Biophysica Acta*, vol.1818, no.10, pp.2374– 2387, 2012.
- [22] Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. Lipid peroxidation: Production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid Med Cell Longev*. 2014.
- [23] Esterbauer H, Eckl P, Ortner A. Possible mutagens derived from lipids and lipid precursors. *Mutation Research*, vol. 238, no. 3, pp. 223–233, 1990.
- [24] Massey KA, Nicolaou A. Lipidomics of polyunsaturated- fatty-acid-derived oxygenated metabolites. *Biochemical Society Transactions*, vol.39, no.5,pp. 1240–1246, 2011.
- [25] Asmat U, Abad K, Ismail K. Diabetes mellitus and oxidative stress-A concise review. *Saudi Pharm J*. 24(5):547-553. Sep 2016.
- [26] Poveda E, Ayala P, Rodríguez M, Ordoñez E, Baracaldo WD, Guerra M. Efecto del suplemento de aceites vegetales sobre el perfil lipídico en ratas Wistar. *Biomédica*. Vol 25:1. Mar 2005.
- [27] Marchese ME, Kumar R, Colangelo LA, Avila PC, Jacobs DR et al. The vitamin E isoforms  $\alpha$ -tocopherol and  $\gamma$ -tocopherol have opposite associations with spirometric parameters: the CARDIA study. *Respiratory Research*. BioMed Central. Mar 2014.
- [28] Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) sobre condiciones de uso de determinadas sustancias distintas de vitaminas, minerales y plantas para ser empleadas en complementos alimenticios. 2012.
- [29] Maldonado O, Nahúm E, Bernabé MR, Ceballos GM, Méndez E. Free radicals and their role in chronic-degenerative diseases. *Rev Med UV* 2010; 10 (2)