

Síntesis de ácidos grasos *in vitro* por el tejido adiposo de la rata a partir del acetato $1C^{14}$. Influencia del sexo y de los estrógenos

J. M. Linazasoro, M. D. Aubareda, J. A. Sánchez-Martín y E. Sopena

Instituto de Investigaciones Médicas
Fundación Jiménez Díaz
Madrid - 3 (España)

(Recibido el 12 de junio de 1972)

J. M. LINAZASORO, M. D. AUBAREDA, J. A. SANCHEZ-MARTIN and E. SOPENA. *The Fatty Acid Synthesis in vitro in the Adipose Tissue of the Rat $1^{14}C$ Acetate. Influence of the Sex and the Estrogens.* R. esp. Fisiol., 28, 269-272. 1972.

The authors studied the fatty acid synthesis from labelled acetate in the perirenal tissue of the rat, in normal animals of both sexes, as well as in castrated animals and also in castrated animals to which estrogens were injected.

The fatty acid synthesis in these experimental conditions is much higher in the male than in the female ($p < 0.001$). The castration does not produce any alteration in the male, while in the female there is a high increase of the synthesis ($p < 0.001$) becoming practically equal to the male ($p < 0.01$).

The estrogen administration in the castrated female turns the lipogenesis back to the levels of a normal animal. The testosterone has not effect at all.

This effect of the sex and the estrogens is completely opposite to the one observed in the liver. The fat of the organism has two origins quantitatively important, the liver and the adipose tissue, but the importance of these factors differs depending on the kind of animal, i.e. in the mouse the lipogenesis of the adipose tissue is important, while that is not the case in the birds. We have observed that in the rat the male would react as the mouse and the female as the birds.

It is difficult to extend this to concern other kinds of animals taking into consideration the great difference existing between the metabolism of the fat in each group.

El concepto del tejido adiposo como órgano pasivo de depósito de grasa ha sido aceptado hasta hace poco más de 30 años, era considerado como una modificación del tejido conectivo cuyas células estaban llenas de grasa. Su importancia metabólica fue valorizada por primera vez por WERTHEIMER y SHAPIRO (4) en una cuidadosa revisión del tema. El con-

sumo de O_2 por el tejido adiposo no difiere grandemente con el de otros tejidos cuando los datos se refieren a su contenido en proteínas.

Una de las actividades metabólicas de dicho tejido es su capacidad para sintetizar ácidos grasos. Esta actividad lipogénica se encuentra influenciada por factores dietéticos (ayuno, dietas ricas en gra-

sa, privación de hidratos de carbono) y los factores hormonales, principalmente la cifra de insulina.

Por otro lado, la acción del sexo y de los estrógenos sobre la síntesis hepática de ácidos grasos es bien conocida y estudiada. Sorprende, en cambio, la escasa literatura que existe sobre la acción de las gónadas sobre la lipogénesis en el tejido adiposo (5).

Estos hechos nos han llevado a estudiar la lipogénesis a partir del acetato $1C^{14}$ en el tejido adiposo, en ratas enteras y castradas y la influencia de los estrógenos y andrógenos.

Material y métodos

Se han utilizado ratas de raza albina de 180 a 205 g de peso, con alimentación *ad libitum* en una dieta estándar de purina.

Al iniciarse el experimento las ratas son decapitadas con guillotina, obteniéndose rápidamente 100 mg de grasa perirrenal. Esta grasa es incubada durante 3 horas en un buffer de Krebs-Henseleit a pH 7,2 adicionado de glucosa al 0,2 % (como fuente energética) y con acetato $1C^{14}$.

A las 3 horas se detiene la reacción por inmersión de los matraces en agua hirviendo y posterior enfriamiento con hielo. El tejido es lavado repetidas veces con agua, al objeto de eliminar el acetato que no ha reaccionado, hasta que las aguas de lavado no presentan radiactividad.

Los ácidos grasos se extraen primero con mezcla de Bloor, filtración, evaporación y nueva extracción con éter de petróleo.

Los extractos etéreos se disuelven en el líquido de centelleo y contados en un Unilux-II (Nuclear Chicago).

Los resultados se expresan en tanto por ciento del acetato $1C^{14}$ añadido al medio de incubación.

Resultados

En la tabla I se presentan los resultados obtenidos en ratas de ambos sexos, observándose cómo la lipogénesis a partir del acetato es más intensa en el macho que en la hembra y cómo la castración hace aumentar la lipogénesis en la hembra careciendo de efecto en el macho. Los índices estadísticos son altamente significativos.

La administración de estrógenos a los animales castrados (25 γ /24 horas de estradiol por vía subcutánea durante 15 días) produce una inhibición de la incorporación del acetato a los ácidos grasos del tejido adiposo. Haciéndose los valores similares a los que se obtienen en la hembra normal.

Por otro lado se demuestra que la administración de andrógenos a los animales castrados (10 γ /24 horas de testosterona por vía subcutánea durante 15 días) carece de efecto.

Este efecto del sexo y de los estrógenos

Tabla I. Efecto de la castración y del estradiol y la testosterona sobre la síntesis en el tejido adiposo de ácidos grasos a partir de acetato $1C^{14}$.

Número de animales por grupo, 10. El peso de los animales en el momento de la experiencia era de 180-205 g. Dosis: estradiol, 25 γ /24 horas durante 15 días; testosterona, 10 γ /24 horas durante 15 días. Vía de administración: subcutánea.

Sexo	% incorporación de acetato C^{14} /100 mg de tejido fresco			
	Control	Castrado (14 días)	Castrado + estradiol	Castrado + testosterona
Hembras	7,4 \pm 0,7	13,4 \pm 1,3	7,7 \pm 0,9	13,5 \pm 1,7
Machos	16,3 \pm 1,4	17,5 \pm 1,8	11,9 \pm 2,0	16,1 \pm 1,3

Tabla II. Incorporación de acetato $1C^{14}$ en el hígado.

Número de animales por grupo, 5. El peso de los animales en el momento de la experiencia era de 180-205 g.

Sexo	% Incorporación de acetato C^{14} /100 mg de tejido fresco
Hembras	44,2 ± 4,2
Machos	19,1 ± 3,6

sobre la lipogénesis en el hígado es absolutamente inverso, como ha sido demostrado por múltiples autores, siendo la lipogénesis mucho mayor en la hembra y en los animales castrados que reciben estrógenos. En la tabla II se señalan nuestros resultados en machos y hembras, utilizando «el mismo método» que el utilizado en las experiencias con tejido adiposo, confirmando los datos de la literatura.

Discusión

La grasa del organismo deriva de dos fuentes fundamentales: la síntesis *in situ* de ácidos grasos y el depósito de ácidos grasos circulantes después del desdoblamiento de los triglicéridos circulantes por una lipoproteinlipasa. La importancia de ambos factores varía de unas especies a otras, así, en el ratón, cada factor viene a representar un 50 % (1); en cambio, en las aves (2), la actividad lipogénica del tejido adiposo es muy limitada y la síntesis de ácidos grasos en estos animales es principalmente hepática.

Los ácidos grasos sintetizados provienen de la carboxilación del acetyl-CoA con formación de malonil-CoA. La reacción de acetyl-CoA con seis a ocho moléculas de malonil-CoA y doce a dieciséis moléculas de NADPH da lugar a la formación de un ácido graso de cadena larga.

Los ácidos grasos depositados en el tejido adiposo provienen de los triglicéridos circulantes, parece ser que éstos son hidrolizados antes de ser incorporados al tejido, volviendo a reesterificarse en el

mismo. La hidrólisis de los triglicéridos de los quilomicrones y de las lipoproteínas de baja densidad se efectúa por una lipoproteinlipasa, cuyas características difieren de las de otras lipasas del tejido adiposo (3) y que es activada por la heparina.

A la vista de nuestros resultados, se podría pensar que el origen de la grasa en el macho fuese principalmente local (lipogénesis tipo ratón) y en la hembra tuviese un origen principalmente hepático (lipogénesis tipo ave). Es de señalar que los resultados no pueden hacerse extensivos a otras especies, dado que el metabolismo del tejido adiposo varía grandemente de unos animales a otros.

Con objeto de confirmar las posibilidades de la hipótesis propuesta, es de interés conocer la dinámica de la síntesis, transporte y depósito de los ácidos grasos en el animal *in vivo*, tanto en el macho como en la hembra, así como la influencia de los estrógenos. También es interesante el estudio de la actividad lipoproteinlipasa. Estos trabajos serán objeto de futuras comunicaciones.

Conclusiones

La síntesis de ácidos grasos en el tejido adiposo (estudiada *in vitro*) a partir del acetato $1C^{14}$ es mayor en los machos que en las hembras ($p < 0,001$).

La castración en los machos no modifica esta incorporación con respecto al macho control ($p > 0,1$).

En las hembras la castración produce un aumento de la síntesis con respecto al animal control ($p < 0,001$), haciéndose igual a la de los machos ($p > 0,01$).

La inyección de estradiol en los machos y en las hembras castradas disminuye esta síntesis de ácidos grasos a los niveles de la hembra control ($p < 0,001$ y $p < 0,01$).

La testosterona no tiene acción en los animales castrados sean machos o hembras ($p > 0,1$ y $p > 0,1$).

El efecto del sexo y de los estrógenos sobre la síntesis de ácidos grasos en el tejido adiposo es absolutamente inverso a los resultados que se obtienen en el hígado.

Resumen

Se estudia la síntesis de ácidos grasos a partir del acetato marcado por el tejido perirrenal de la rata, en animales enteros, así como en animales castrados y en animales castrados a los que se les inyectaba estrógenos y andrógenos.

La síntesis de ácidos grasos en estas condiciones experimentales es muy superior en el macho en relación con la hembra ($p < 0,001$). La castración no produce ninguna alteración en el macho, no ocurre así en la hembra donde aumenta mucho la síntesis ($p < 0,001$), haciéndose prácticamente igual que la del macho ($p < 0,01$).

La administración de estrógenos a la hembra castrada vuelve la lipogénesis a los niveles de la hembra entera. La testosterona carece en absoluto de efecto.

Esta acción del sexo y de los estrógenos es completamente inversa a la que se observa en el hígado.

Bibliografía

1. FAVARGER, P.: Handbook of Physiology Seccion 5: Adipose tissue. American Physiological Society. Washington D.C., 1965, pág. 363.
2. GOODRIDGE, A. G. y BALL, A. G.: *Am. J. Physiol.*, **211**, 803, 1966
3. RUDMAN, D. y DI GIROLANO, M.: *Advances Lipid.*, **5**, 36, 1967.
4. WERTHEIMER, H. E. y SHAPIRO, B.: *Physiol. Rev.*, **28**, 451, 1948.
5. WINEGRAD, A. I. y RENOLD, A. E.: *J. Biol. Chem.*, **233**, 267, 1958.