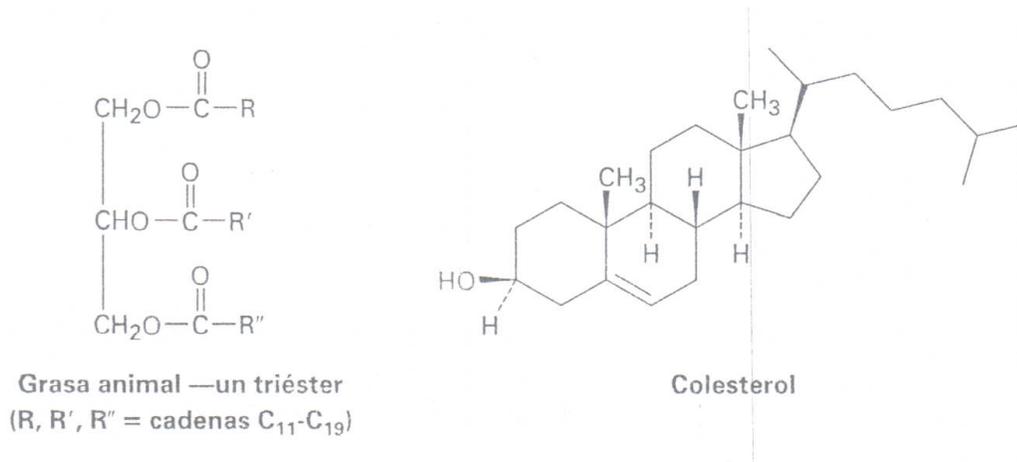


## Biomoléculas: lípidos

Los lípidos son moléculas orgánicas que se encuentran en la naturaleza y que tienen una solubilidad limitada en agua, y que pueden aislarse a partir de organismos por extracción con disolventes orgánicos no polares. Son ejemplos las grasas, los aceites, las ceras, varias vitaminas y hormonas, y la mayor parte de los componentes no proteínicos de las membranas celulares. Obsérvese que esta definición difiere de la utilizada para los carbohidratos y proteínas, en la que los lípidos se definen por una propiedad física (solubilidad) más que por su estructura. De los muchos tipos de lípidos, se estudiarán en este capítulo sólo algunos de ellos: triacilgliceroles, eicosanoides, terpenoides y esteroides.

Los lípidos se clasifican en dos tipos generales: aquellos que son semejantes a las grasas y las ceras, los cuales contienen enlaces éster y pueden hidrolizarse, y aquellos semejantes al colesterol y otros esteroides, los cuales no tienen enlaces éster y no pueden hidrolizarse.

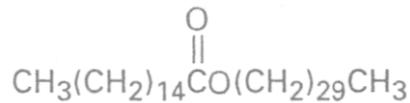


### ¿POR QUÉ ESTE CAPÍTULO?

Ya hemos cubierto dos de las cuatro clases principales de biomoléculas —proteínas y carbohidratos— y nos quedan dos. En este capítulo estudiaremos los lípidos, la clase más grande y más diversa de las biomoléculas, veremos su estructura, función y metabolismo.

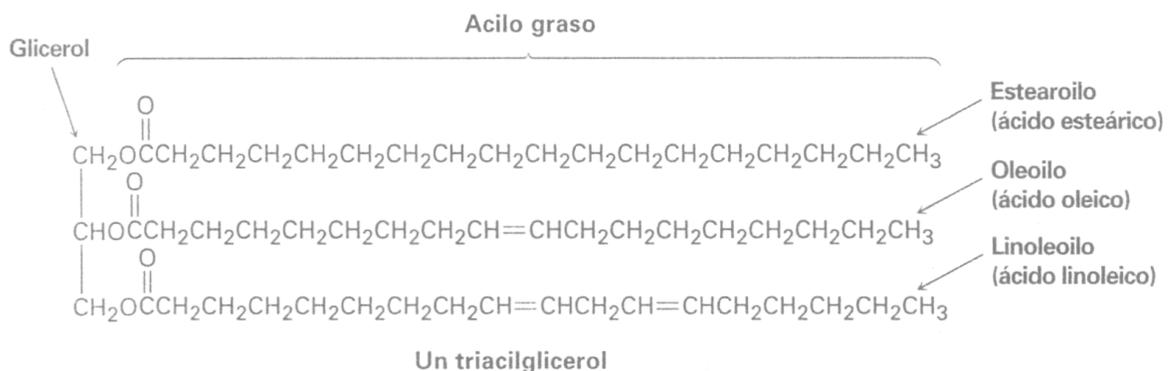
## 27.1 Ceras, grasas y aceites

Las ceras son mezclas de ésteres de ácidos carboxílicos de cadena larga con alcoholes de cadena larga. Por lo general, el ácido carboxílico tiene un número par de carbonos de 16 a 36, mientras que los alcoholes tienen un número par de carbonos de 24 a 36. Por ejemplo, uno de los componentes principales de la cera de abeja es el hexadecanoato de triacontilo, el éster del alcohol triacontanol  $C_{30}$  y el ácido hexadecanoico  $C_{16}$ . Los recubrimientos protectores cerosos en la mayor parte de las frutas, bayas, hojas y pieles de los animales tienen estructuras similares.



Hexadecanoato de triacontilo (de la cera de abeja)

Las grasas animales y los aceites vegetales son los lípidos que se encuentran distribuidos más ampliamente en la naturaleza. Aunque parecen diferentes —las grasas animales como la mantquilla y la manteca son sólidos, mientras que los aceites vegetales como el aceite de maíz y el de cacahuate son líquidos—, sus estructuras están estrechamente relacionadas. Químicamente, las grasas y los aceites son *triglicéridos*, o triacilgliceroles —triésteres de glicerol con tres ácidos carboxílicos de cadena larga llamados ácido grasos—. Los animales utilizan las grasas como almacenamiento de energía a largo plazo, debido a que están mucho menos oxidadas que los carbohidratos y proveen casi seis veces tanta energía que una masa equivalente del glucógeno hidratado almacenado.



La hidrólisis de una grasa o de un aceite con NaOH acuoso produce glicerol y tres ácidos grasos. Por lo general, los ácidos grasos no están ramificados y contienen un número par de átomos de carbono entre 12 y 20. Si se presentan enlaces dobles, tienen principalmente, aunque no completamente, geometría Z o cis. Los tres ácidos grasos de una molécula de un triacilglicerol específico no son necesariamente los mismos, y es probable que la grasa o el aceite de una fuente dada sea una mezcla compleja de varios triacilgliceroles distintos. La tabla 27.1 enlista algunos de los ácidos grasos de ocurrencia más común, y la tabla 27.2 enlista la composición aproximada de los aceites y las grasas de distintas fuentes.

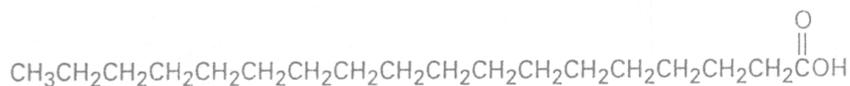
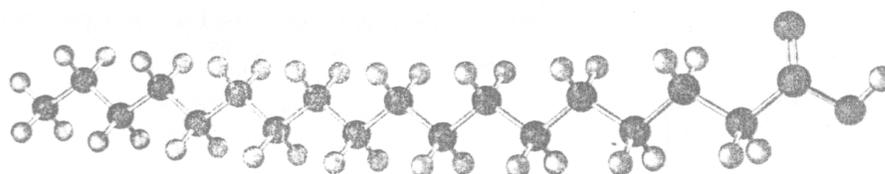
Se conocen más de 100 ácidos grasos diferentes, y casi 40 se encuentran distribuidos ampliamente en la naturaleza. El ácido palmítico (C<sub>16</sub>) y el ácido esteárico (C<sub>18</sub>) son los ácidos grasos saturados más abundantes; los ácidos oleico y linoleico (ambos C<sub>18</sub>) son los ácidos grasos insaturados que abundan más. El ácido oleico es *monoinsaturado* dado que sólo tiene un enlace doble, mientras que los ácidos linoleico, linolénico y araquidónico son ácidos grasos poliinsaturados porque tienen más de un enlace doble. Los ácidos linoleico y linolénico se encuentran en la crema y son esenciales en la dieta humana; los bebés crecen poco y desarrollan lesiones cutáneas si se alimentan por periodos largos con una dieta de leche sin grasa.

**Tabla 27.1** Estructuras de algunos ácidos grasos comunes

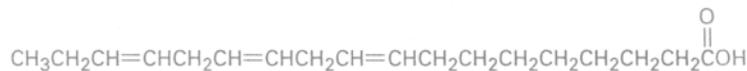
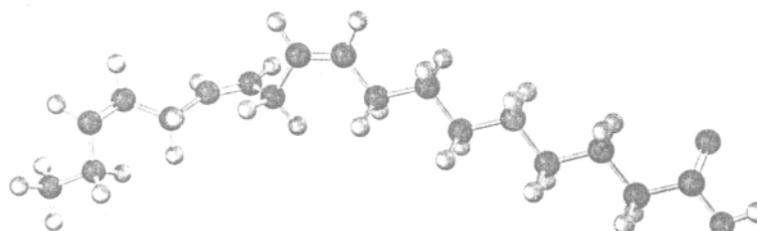
Nombre	Núm. de carbonos	Punto de fusión (°C)	Estructura
<i>Saturados</i>			
Láurico	12	43.2	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> CO <sub>2</sub> H
Mirístico	14	53.9	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> CO <sub>2</sub> H
Palmítico	16	63.1	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CO <sub>2</sub> H
Esteárico	18	68.8	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> CO <sub>2</sub> H
Araquídico	20	76.5	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>18</sub> CO <sub>2</sub> H
<i>Insaturados</i>			
Palmitoleico	16	-0.1	(Z)-CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH=CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CO <sub>2</sub> H
Oleico	18	13.4	(Z)-CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CH=CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CO <sub>2</sub> H
Linoleico	18	-12	(Z,Z)-CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> (CH=CHCH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CO <sub>2</sub> H
Linolénico	18	-11	(todos Z)-CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> (CH=CHCH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CO <sub>2</sub> H
Araquidónico	20	-49.5	(todos Z)-CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> (CH=CHCH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H

**Tabla 27.2** Composición aproximada de algunas grasas y aceites

Fuente	Ácidos grasos saturados (%)				Ácidos grasos insaturados (%)	
	C <sub>12</sub> láurico	C <sub>14</sub> mirístico	C <sub>16</sub> palmítico	C <sub>18</sub> esteárico	C <sub>18</sub> oleico	C <sub>18</sub> linoleico
<i>Grasas animales</i>						
Manteca	—	1	25	15	50	6
Mantequilla	2	10	25	10	25	5
Grasa humana	1	3	25	8	46	10
Grasa de ballena	—	8	12	3	35	10
<i>Aceites vegetales</i>						
Coco	50	18	8	2	6	1
Maíz	—	1	10	4	35	45
Oliva	—	1	5	5	80	7
Cacahuete	—	—	7	5	60	20



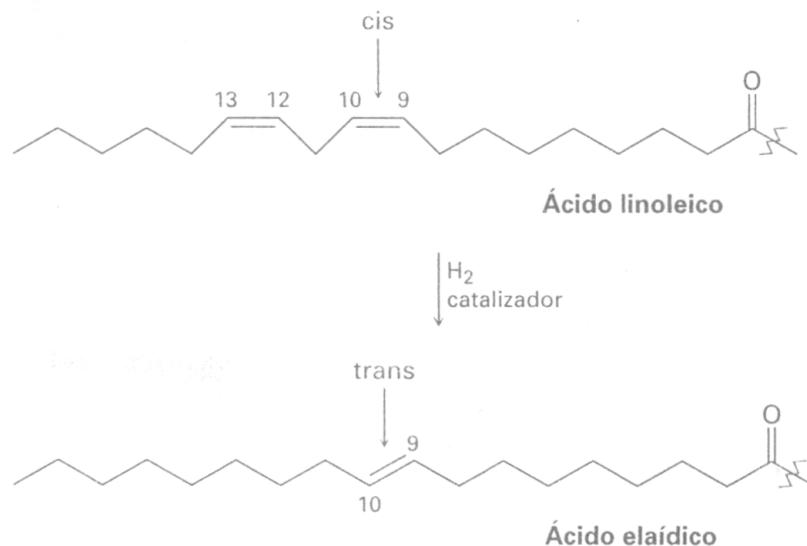
Ácido esteárico



Ácido linolénico, un ácido graso poliinsaturado

La información en la tabla 27.1 muestra que los ácidos grasos insaturados tienen por lo general puntos de fusión menores que sus contrapartes saturados, una tendencia que también es cierta para los triacilglicerolos. Dado que los aceites vegetales tienen por lo general una proporción más alta de ácidos grasos insaturados que saturados, que las grasas animales (tabla 27.2), tienen puntos de fusión bajos. La diferencia es una consecuencia de la estructura. Las grasas saturadas tienen una forma uniforme que les permite ordenarse eficientemente en un retículo cristalino; sin embargo, en los aceites vegetales insaturados los enlaces C=C introducen doblamientos y deformaciones en las cadenas de hidrocarburo, lo que hace más difícil la formación cristalina. Mientras más dobles enlaces haya, es más difícil para las moléculas cristalizarse y es más bajo el punto de fusión del aceite.

Los enlaces C=C en los aceites vegetales pueden reducirse por una hidrogenación catalítica, realizada típicamente a temperatura alta utilizando un catalizador de níquel, para producir grasas saturadas sólidas o semisólidas. La margarina y algunas especies de manteca se producen hidrogenando aceite de soya, cacahuate o semilla de algodón hasta que se obtiene la consistencia apropiada. Desafortunadamente, la reacción de hidrogenación se acompaña por alguna isomerización cis-trans de los enlaces dobles restantes, lo que produce grasas con alrededor de 10% al 15% de ácidos grasos insaturados trans. La ingesta de ácidos grasos trans aumenta los niveles de colesterol en la sangre, por lo que incrementan el riesgo de problemas cardíacos. Un ejemplo es la conversión de ácido linoleico en ácido elaídico.



### Problema 27.1

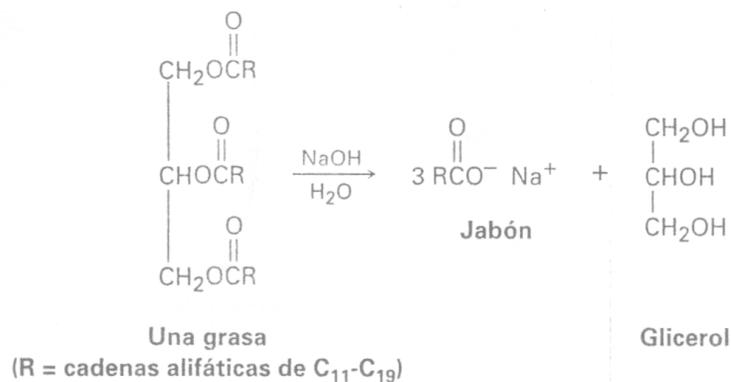
La cera de carnauba, utilizada en pulidores de pisos y muebles, contiene un éster de un alcohol C<sub>32</sub> de cadena lineal con un ácido carboxílico C<sub>20</sub> de cadena lineal. Dibuje su estructura.

### Problema 27.2

Dibuje estructuras del tripalmitato de glicerilo y del trioleato de glicerilo. ¿Cuál esperaría que tenga un punto de fusión más alto?

## 27.2 Jabón

Se ha conocido el jabón desde al menos en el año 600 a.C., cuando los fenicios preparaban un material cuajado hirviendo grasa de cabra con extractos de ceniza de madera; sin embargo, las propiedades limpiadoras del jabón no se reconocían ampliamente y el uso del jabón no se hizo extenso hasta el siglo XVIII. Químicamente, el jabón es una mezcla de las sales de sodio o de potasio de los ácidos grasos de cadena larga producidas por la hidrólisis (*saponificación*) del ácido graso de origen animal con álcali. La ceniza de madera se utilizaba como una fuente de álcali hasta inicios del siglo XVIII, cuando se volvió asequible el desarrollo del proceso de LeBlanc para preparar Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> hirviendo sulfato de sodio con piedra caliza.



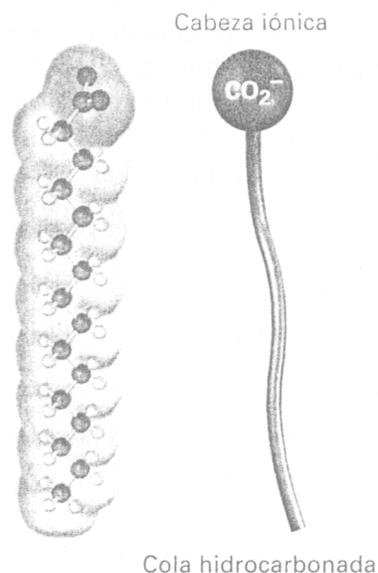
Los cuajados de jabón crudo contienen glicerol y álcali en exceso, al igual que el jabón, pero pueden purificarse hirviéndolos con agua y adicionando NaCl o KCl para precipitar las sales de carboxilato puras. El jabón refinado que se precipita se seca, perfuma y comprime en barras para el uso doméstico. Se

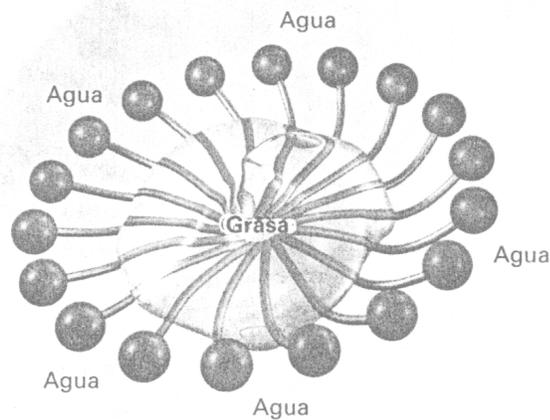
adicionan colorantes para producir jabones de color, antisépticos para jabones medicinales, y piedra pómez para jabones que restrieguen, y se insufla aire para que floten. Sin embargo, a pesar de estos tratamientos extras e independientemente de su precio, todos los jabones son básicamente iguales.

Los jabones actúan como limpiadores debido a que los dos extremos de una molécula de jabón son muy diferentes. El extremo carboxilato de la molécula de cadena larga es iónico y, por tanto, hidrofílico (sección 21.3), es decir, atraído por el agua. Sin embargo, la porción larga hidrocarbonada de la molécula es no polar e hidrofóbica, por lo que evita el agua y, por tanto, más soluble en aceites. El efecto neto de estas dos tendencias opuestas es que los jabones son atraídos por los aceites y por el agua, por tanto, son útiles como limpiadores.

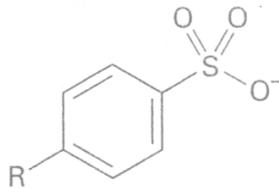
Cuando los jabones se dispersan en agua, las colas de las largas cadenas hidrocarbonadas se unen y agrupan en el interior de una esfera hidrofóbica enredada, mientras que las cabezas iónicas sobre la superficie se adhieren a la capa de agua. En la figura 27.1 se muestran estos agrupamientos esféricos, llamados micelas. Las gotas de grasa y aceite se solubilizan en agua cuando son cubiertas por las colas no polares de las moléculas de jabón en el centro de las micelas; una vez solubilizadas, la grasa y la suciedad pueden enjuagarse.

**Figura 27.1** Una micela de jabón solubilizando a una partícula de grasa en agua. Un mapa de potencial electrostático de un carboxilato del ácido graso muestra cómo la carga negativa se localiza en el grupo de la cabeza.





Aunque los jabones son muy útiles, también tienen algunas desventajas. En agua dura, la cual contiene iones metálicos, los carboxilatos de sodio solubles se convierten en sales insolubles de magnesio y calcio, lo que deja el anillo familiar de suciedad alrededor de la tina de baño y el color grisáceo en la ropa blanca. Los químicos han superado estos problemas sintetizando una clase de detergentes basados en sales de ácidos alquilbencensulfónicos de cadena larga. El principio de los detergentes sintéticos es el mismo que el de los jabones: el extremo de alquilbenceno en la molécula lo es por la grasa, mientras que el extremo del sulfonato aniónico lo es por el agua. Sin embargo, a diferencia de los jabones, los detergentes preparados de sulfonato no forman sales metálicas insolubles en agua dura y no dejan una suciedad desagradable.



**Un detergente sintético**  
(R = una mezcla de cadenas de C<sub>12</sub>)

### Problema 27.3

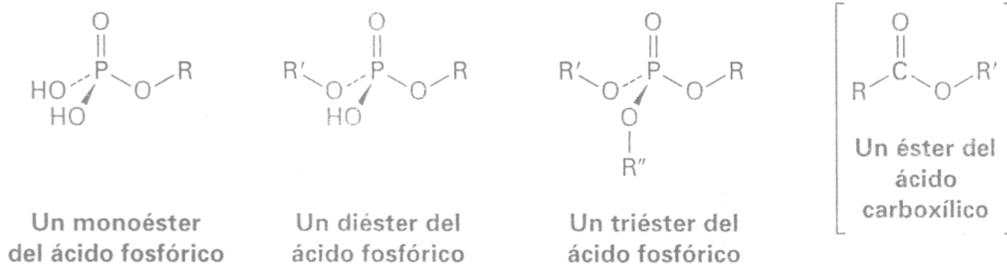
Dibuje la estructura del oleato de magnesio, un componente de la suciedad en la tina de baño.

### Problema 27.4

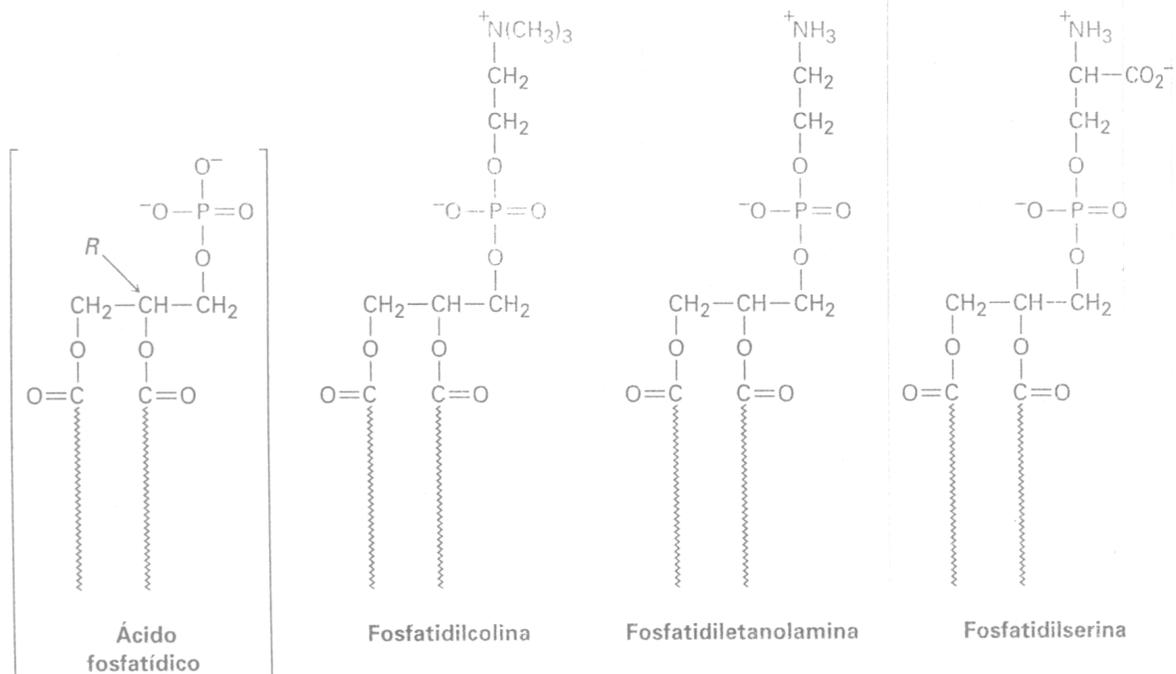
Escriba la reacción de saponificación del monopalmitato de gliceril dioleato con NaOH acuoso.

## 27.3 Fosfolípidos

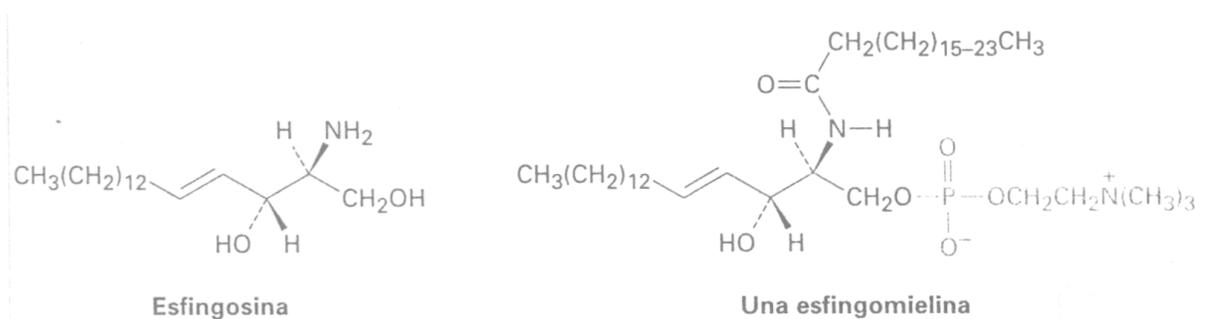
Al igual que las ceras, las grasas y los aceites son ésteres de ácidos carboxílicos, los fosfolípidos son diésteres del ácido fosfórico,  $H_3PO_4$ .



Los fosfolípidos son de dos clases generales: *glicerofosfolípidos* y *esfingomielinas*. Los glicerofosfolípidos se basan en el ácido fosfatídico, el cual contiene un esqueleto de glicerol unido por enlaces éster a dos ácidos grasos y a un ácido fosfórico. Aunque los residuos de ácidos grasos pueden ser cualquiera de las unidades C12-C20 comúnmente presentes en las grasas, el grupo acilo en el C1 por lo general es saturado y el que está en el C2 es insaturado. El grupo fosfato en el C3 también está unido a un aminoalcohol como la colina  $[HOCH_2CH_2N(CH_3)_3]^+$ , la etanolamina  $(HOCH_2CH_2NH_2)$ , o la serina  $[HOCH_2CH(NH_2)CO_2H]$ . Los compuestos son quirales y tienen una configuración L, o R, en el C2.



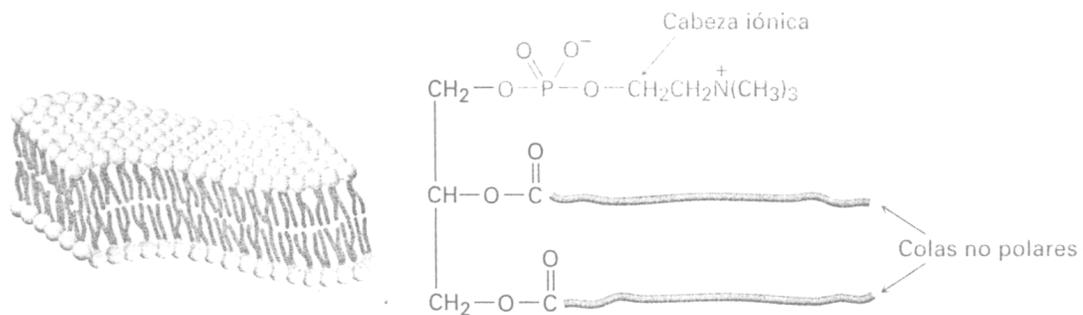
Las esfingomielinas son el segundo grupo principal de los fosfolípidos. Estos compuestos tienen esfingosina o una dihidroxiarnina relacionada como su estructura y son particularmente abundantes en el cerebro y en el tejido nervioso, donde son el constituyente principal del recubrimiento alrededor de las fibras nerviosas.



Los fosfolípidos se encuentran ampliamente en los tejidos de plantas y animales y constituyen aproximadamente del 50 al 60% de las membranas celulares. Debido a que son semejantes a los jabones, tienen una cola larga hidrocarbonada no polar unida a una cabeza iónica polar, los fosfolípidos en la membrana celular se organizan en una bicapa lipídica de casi 5.0 nm (50 Å) de grosor. Como se muestra en la figura 27.2, las colas no polares se agregan en el centro de la bicapa casi de la

misma manera en que las colas de los jabones se agregan en el centro de una micela. Esta bicapa sirve como una barrera eficaz para el paso de agua, iones y otros componentes hacia dentro y fuera de las células.

**Figura 27.2** Agregación de glicerofosfolípidos en la bicapa lipídica que compone las membranas celulares.



## 27.4 Prostaglandinas y otros eicosanoides

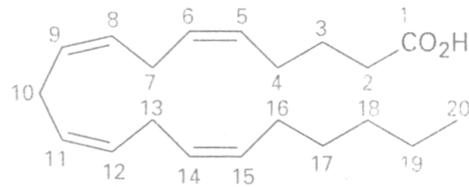
Las prostaglandinas son un grupo de lípidos de  $\text{C}_{20}$  que contienen un anillo de cinco miembros con dos cadenas laterales largas. Aisladas por primera vez en la década de 1930 por Ulf von Euler, en el Instituto Karolinska en Suecia, gran parte del trabajo estructural y químico en las prostaglandinas fue realizado por Sune Bergström y Bengt Samuelsson. El nombre *prostaglandina* se deriva del hecho de que los compuestos fueron aislados por primera vez a partir de las glándulas de la próstata de la oveja, pero posteriormente se ha demostrado que están presentes en cantidades pequeñas en todos los tejidos y fluidos del cuerpo.

Las varias docenas de prostaglandinas conocidas tienen un intervalo extraordinariamente amplio de efectos biológicos. Entre sus muchas propiedades, pueden disminuir la presión arterial, afectar la acumulación de plaquetas en la sangre durante la coagulación, disminuir las secreciones gástricas, controlar la inflamación, afectar el funcionamiento de los riñones, afectar los sistemas reproductivos y estimular las contracciones del útero durante el parto.

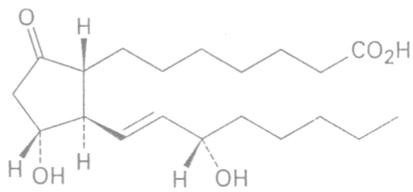
Las prostaglandinas, junto con los compuestos llamados tromboxanos y los leucotrienos, preparan una clase de compuestos llamados eicosanoides debido a

que se derivan biológicamente a partir del ácido 5,8,11,14-eicosatetraenoico, o ácido araquidónico (figura 27.3). Las prostaglandinas (PG) tienen un anillo de ciclopentano con dos cadenas laterales largas; los tromboxanos (TX) tienen un anillo con seis miembros que contiene oxígeno; y los leucotrienos (LT) son acíclicos.

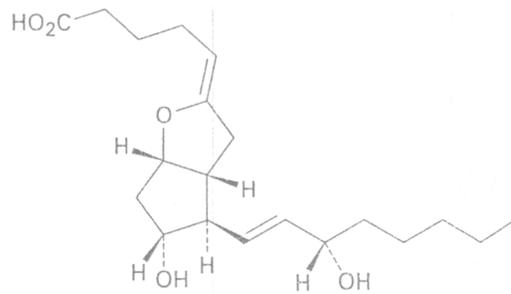
**Figura 27.3** Estructuras de algunos eicosanoides representativos. Todos se derivan biológicamente a partir del ácido araquidónico.



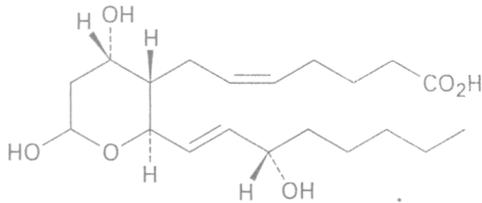
**Ácido araquidónico**



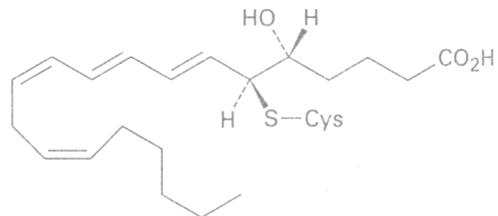
**Prostaglandina E<sub>1</sub> (PGE<sub>1</sub>)**



**Prostaglandina I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>)  
(prostaciclina)**



**Tromboxano B<sub>2</sub> (TXB<sub>2</sub>)**

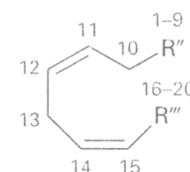
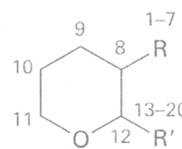
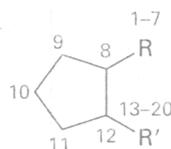


**Leucotrieno E<sub>4</sub> (LTE<sub>4</sub>)**

Ulf Svante von Euler	Sune K. Bergström	Bengt Samuelsson
<p><b>Ulf Svante von Euler</b> (1905-1983) nació en Estocolmo, Suecia, en una distinguida familia académica. Su padre, Hans von Euler-Chelpin, recibió en 1929 el Premio Nobel de Química; su padrino, Svante Arrhenius, recibió en 1903 el Premio Nobel de Química; y su madre tenía un doctorado en botánica. Von Euler recibió su título de Doctor en Medicina por el Instituto Karolinska en 1930, y permaneció ahí toda su carrera (1930-1971). Recibió en 1970 el Premio Nobel de Medicina por su trabajo sobre la transmisión química en los impulsos nerviosos.</p>	<p><b>Sune K. Bergström</b> (1916-2004) nació en Estocolmo, Suecia, y recibió su título de Doctor en Medicina por el Instituto Karolinska en 1944. Fue profesor en la Universidad de Lund (1947-1958) antes de regresar al Instituto Karolinska en 1958. Compartió en 1982 el Premio Nobel de Medicina por su trabajo en la identificación y estudio de las prostaglandinas.</p>	<p><b>Bengt Samuelsson</b> (1934- ) nació en Halmstad, Suecia, y recibió dos grados, el de Doctor (1960) y el de Médico (1961), por el Instituto Karolinska, donde trabajó con Sune Bergström. Permaneció en el Instituto Karolinska como profesor y compartió en 1982 el Premio Nobel de Medicina con Bergström y John R. Vane.</p>

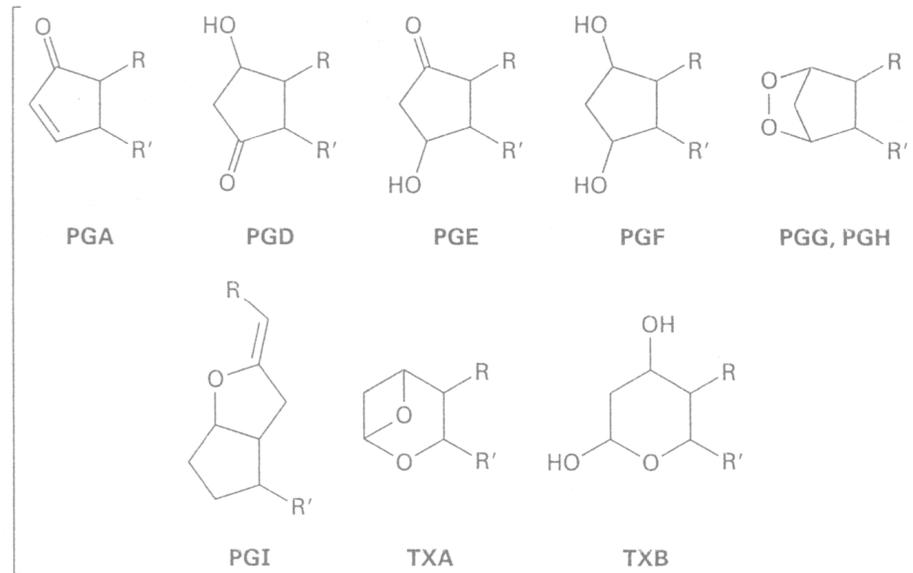
Los eicosanoides se nombran basándose en su sistema de anillo (PG, TX o LT), el patrón de sustitución, y el número de enlaces dobles. Los varios patrones de sustitución en el anillo se indican por una letra como en la figura 27.4, y el número de enlaces dobles se indica por el subíndice, por tanto, la PGE<sub>1</sub> es una prostaglandina con el patrón de sustitución "E" y un enlace doble. La numeración de los átomos en los varios eicosanoides es el mismo que en el ácido araquidónico, comenzando con el carbono del -CO<sub>2</sub>H como C1, continuando alrededor del anillo y finalizando con el carbono del -CH<sub>3</sub> en el otro extremo de la cadena como C20.

**Figura 27.4** El sistema de nomenclatura para los eicosanoides.



Una prostaglandina (PG)    Un tromboxano (TX)

Un leucotrieno (LT)



La biosíntesis de eicosanoides comienza con la conversión del ácido araquidónico a  $\text{PGH}_2$ , catalizada por la PGH sintasa (PGHS) multifuncional, también llamada ciclooxigenasa (COX). Existen dos enzimas distintas, PGHS-1 y PGHS2 (o COX-1 y COX-2), las cuales llevan a cabo la misma reacción pero parecen funcionar independientemente. La COX-1 realiza la producción fisiológica normal de las prostaglandinas, y la COX-2 produce prostaglandina adicional en respuesta a la artritis u otras condiciones inflamatorias. El Vioxx, Celebrex, Bextra y varios otros fármacos inhiben de forma selectiva la enzima COX-2 pero también parecen ocasionar potencialmente serios problemas cardiacos en pacientes debilitados. (Véase el *Enfocado a...* del capítulo 15.)

La PGHS lleva a cabo dos transformaciones, una reacción inicial del ácido araquidónico con  $\text{O}_2$  para producir  $\text{PGG}_2$  y una reducción subsecuente del grupo hidropéroxido (-OOH) al alcohol  $\text{PGH}_2$ . La secuencia de pasos involucrados en estas transformaciones fue mostrada en la figura 7.9, página 244.

El procesamiento posterior de la  $\text{PGH}_2$  conduce a otros eicosanoides; por ejemplo, la  $\text{PGE}_2$  se origina por una isomerización de la  $\text{PGH}_2$  catalizada por la PGE sintasa (PGES). La coenzima glutatona es necesaria para la actividad enzimática, aunque no cambia químicamente durante la isomerización y su función no se ha comprendido totalmente. Una posibilidad es que el anión tiolato de glutatona rompa el enlace O—O en la  $\text{PGH}_2$  por un ataque tipo  $\text{S}_\text{N}2$  en uno de los átomos de oxígeno, lo que da un tioperóxido como intermediario (R—S—O—R') que elimina la glutatona para dar la cetona (figura 27.5).

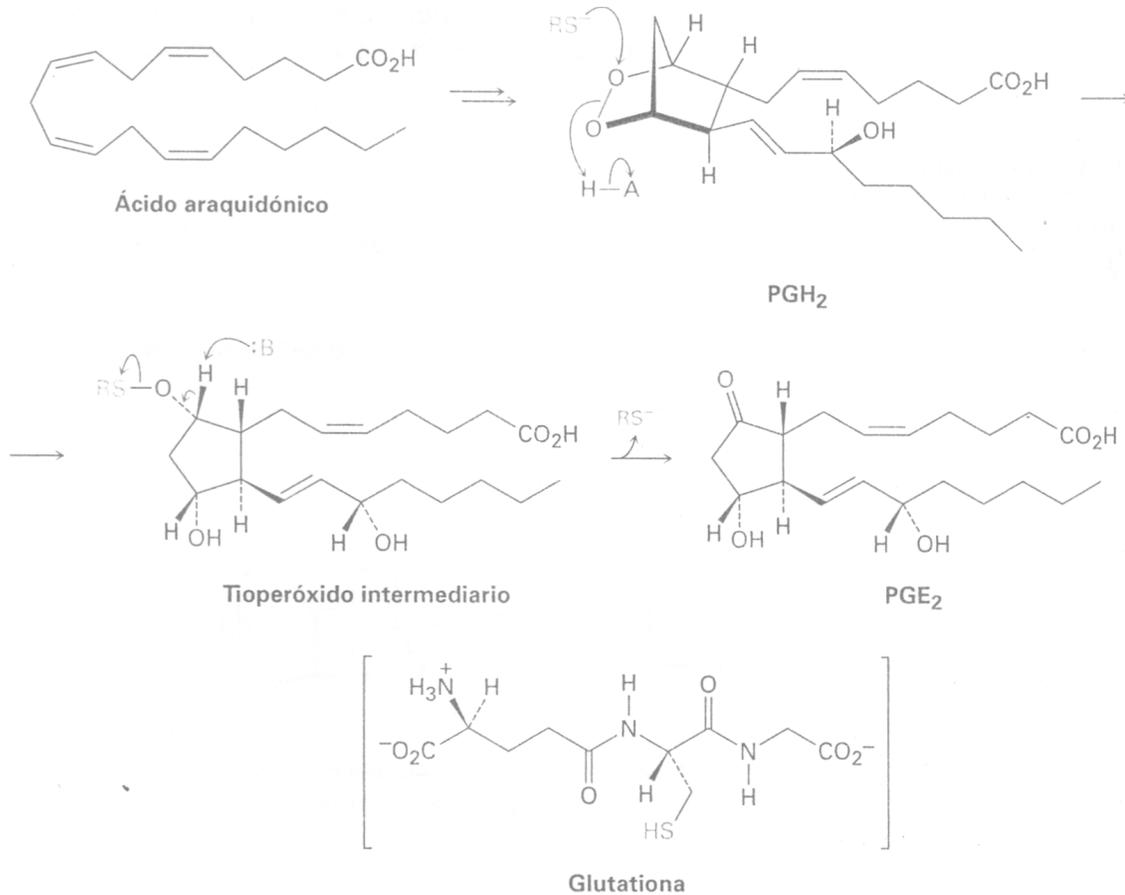


Figura 27.5 Mecanismo de la conversión de la PGH<sub>2</sub> en la PGE<sub>2</sub>.

### Problema 27.5

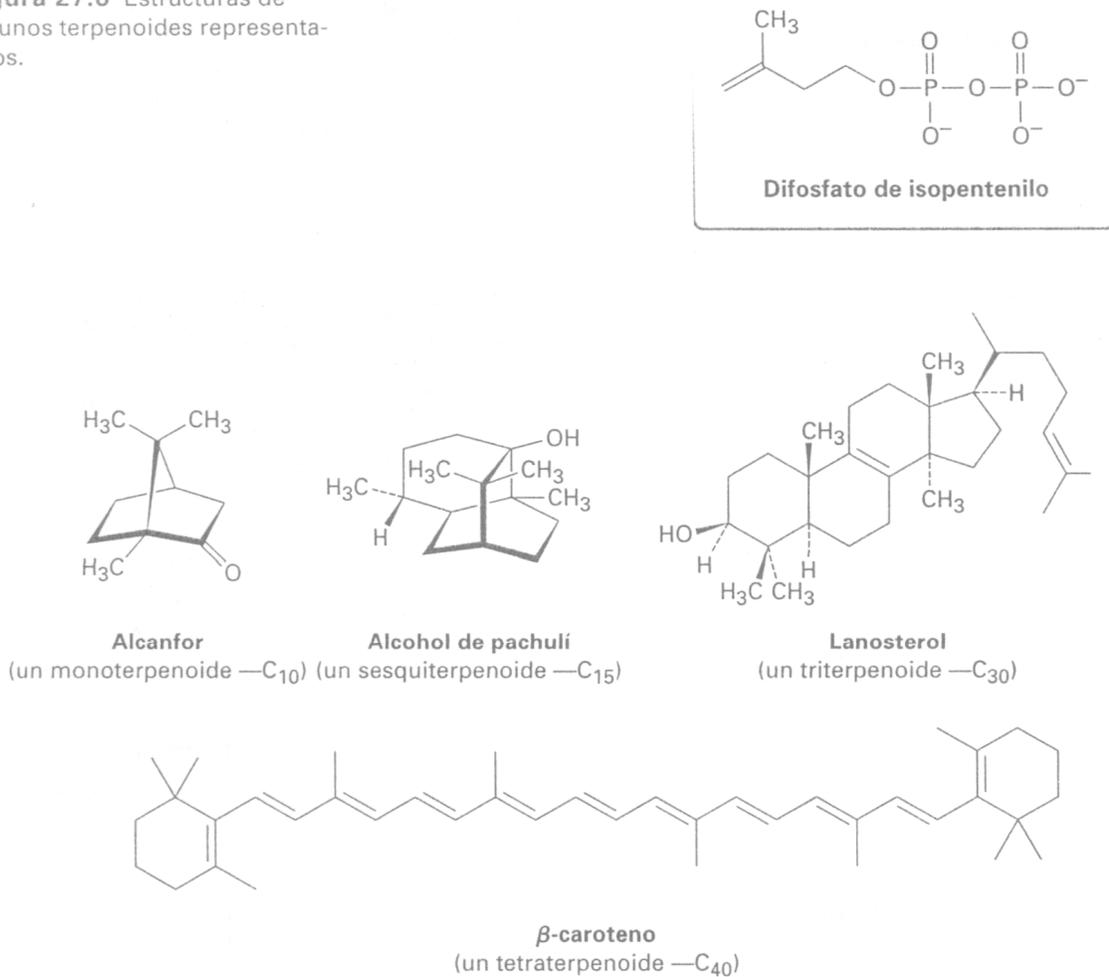
Asigne la configuración R o S a cada centro quiral en la prostaglandina E<sub>2</sub> (figura 27.5), la más abundante y potente biológicamente de las prostaglandinas en los mamíferos.

## 27.5 Terpenoides

En el *Enfocado a...* del capítulo 6, "Terpenos: estado natural de los alquenos", vimos brevemente los terpenoides, un grupo vasto y diverso de lípidos que se encuentra en todos los organismos vivos. A pesar de sus diferencias estructurales aparentes, todos los terpenoides están relacionados. Todos contienen un múltiplo de cinco

carbonos y se derivan de forma biosintética a partir del precursor de cinco carbonos isopentil difosfato (figura 27.6). Nótese que formalmente, un *terpenoide* contiene oxígeno, mientras que un *terpeno* es un hidrocarburo. Por simplicidad, utilizaremos el término *terpenoide* para referirse a ambos.

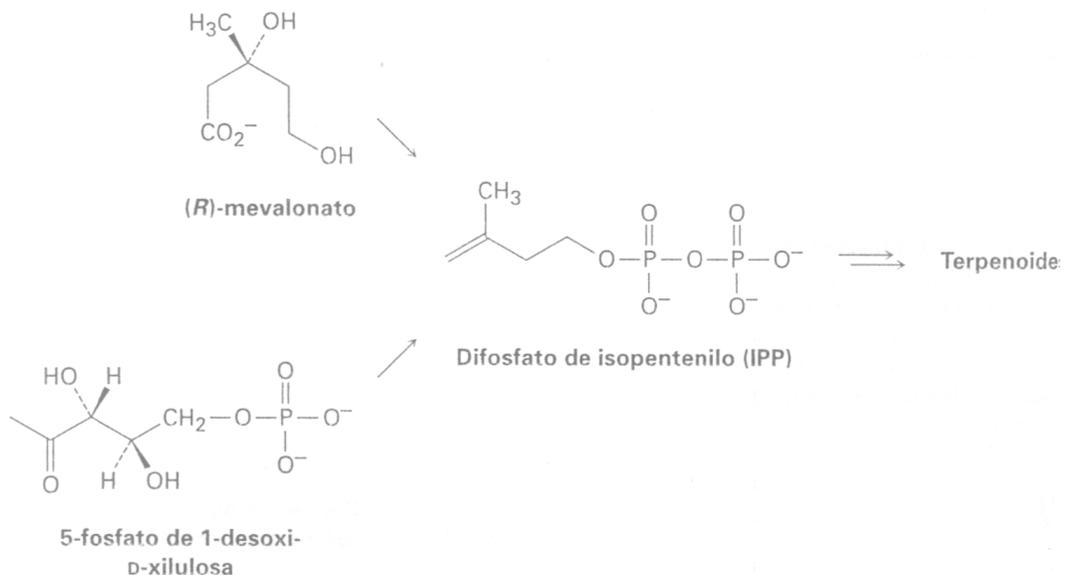
**Figura 27.6** Estructuras de algunos terpenoides representativos.



Los terpenoides se clasifican de acuerdo con el número de los múltiplos de cinco carbonos que contienen; los *monoterpenoides* contienen 10 carbonos y se derivan a partir de dos difosfatos de isopentenilo; los *sesquiterpenoides* contienen 15 carbonos y se derivan a partir de tres difosfatos de isopentenilo; los *diterpenoides* contienen 20 carbonos y se derivan a partir de cuatro difosfatos de isopentenilo, y así sucesivamente, hasta llegar a los triterpenoides (C<sub>30</sub>) y tetraterpenoides (C<sub>40</sub>). Los monoterpeneoide y los sesquiterpeneoide se encuentran principalmente en plantas, bacterias y hongos, pero los terpenoides más grandes se encuentran en plantas y animales; por ejemplo, el triterpeneoide lanosterol es el precursor a partir

del cual se preparan las hormonas esteroideas, y el tetraterpenoide  $\beta$ -caroteno es una fuente de vitamina A (figura 27.6).

El terpenoide precursor difosfato de isopentenilo, llamado formalmente pirofosfato de isopentenilo y cuya abreviatura es IPP, se biosintetiza por dos rutas diferentes que dependen del organismo y la estructura del producto final. En los animales y en las plantas superiores, los sesquiterpenoides y los triterpenoides surgen principalmente a partir de la ruta del *mevalonato*, mientras que los monoterpenoides, los diterpenoides y los tetraterpenoides se biosintetizan por la ruta del 5-fosfato de 1-desoxixilulosa (DXP). En las bacterias se utilizan ambas rutas, y sólo veremos la ruta del mevalonato, la cual es más común y que se comprende mejor en la actualidad.

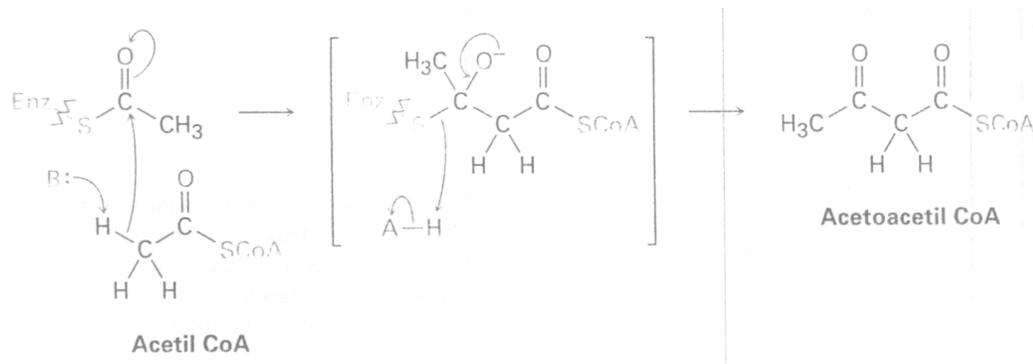


## La ruta del mevalonato a difosfato de isopentenilo

Como se resume en la figura 27.7, la ruta del mevalonato comienza con la conversión de acetato en acetil CoA, seguida por la condensación de Claisen para producir acetoacetil CoA. Una segunda reacción de condensación carbonílica con una tercera molécula de acetil CoA, un proceso tipo aldólico, produce el compuesto con seis carbonos 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA, el cual se reduce para dar mevalonato. La fosforilación, seguida por la pérdida de  $\text{CO}_2$  y del ion fosfato, completa el proceso.

### Paso 1 de la figura 27.7: condensación de Claisen

El primer paso en la biosíntesis del mevalonato es una condensación de Claisen (sección 23.7) para producir acetoacetyl CoA, una reacción catalizada por la acetoacetyl CoA acetiltransferasa. Primero se une un grupo acetilo a la enzima por una reacción de sustitución nucleofílica en el grupo acilo con un grupo -SH de la cisteína. La formación de un ion enolato a partir de una segunda molécula de acetyl CoA, seguida por una condensación de Claisen, genera el producto.



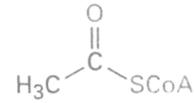
### Paso 2 de la figura 27.7: condensación aldólica

Después la acetoacetyl CoA experimenta una adición tipo aldólica (sección 23.1) de un ion enolato de la acetil CoA en una reacción catalizada por la 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA sintasa. La reacción ocurre de nuevo a partir de la formación inicial de un enlace tioéster entre el sustrato y un grupo -SH de la cisteína en la enzima, seguida por la adición del ion enolato y la hidrólisis posterior para dar (3S)-3-hidroxi-3-metilglutaril CoA (HMG-CoA).

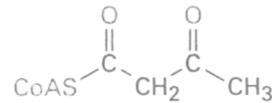
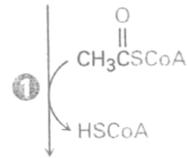
#### Figura 27.7 MECANISMO:

La ruta del mevalonato para la biosíntesis del difosfato de isopentenilo a partir de tres moléculas de acetil CoA. Los pasos individuales se explican en el texto.

- 1 La condensación de Claisen de dos moléculas de acetil CoA da acetoacetil CoA.

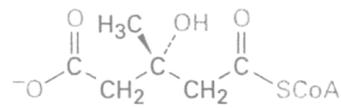
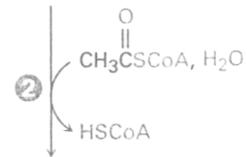


**Acetil CoA**



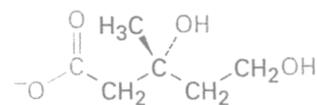
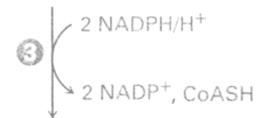
**Acetoacetil CoA**

- 2 La condensación tipo aldólica de la acetoacetil CoA con una tercera molécula de acetil CoA, seguida por la hidrólisis, da (3S)-3-hidroxi-3-metilglutaril CoA.



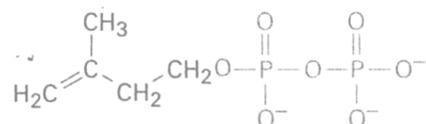
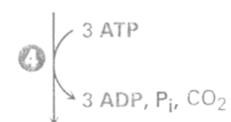
**(3S)-3-hidroxi-3-metilglutaril CoA**

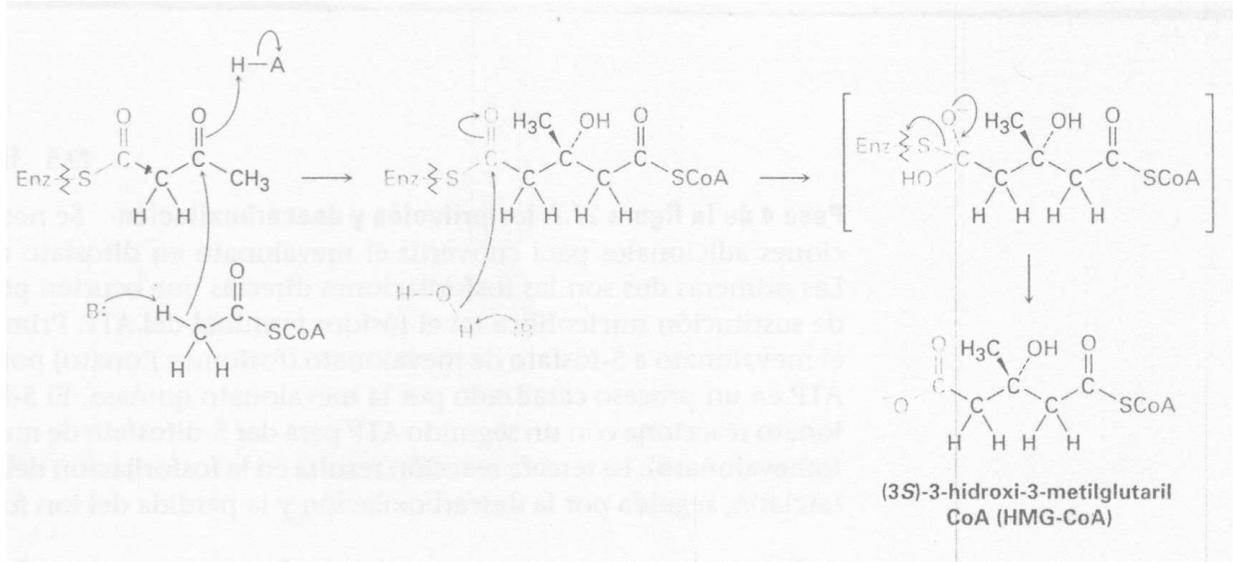
- 3 La reducción del grupo tioéster por 2 equivalentes de NADPH da (R)-mevalonato, un dihidroxi ácido.



**(R)-mevalonato**

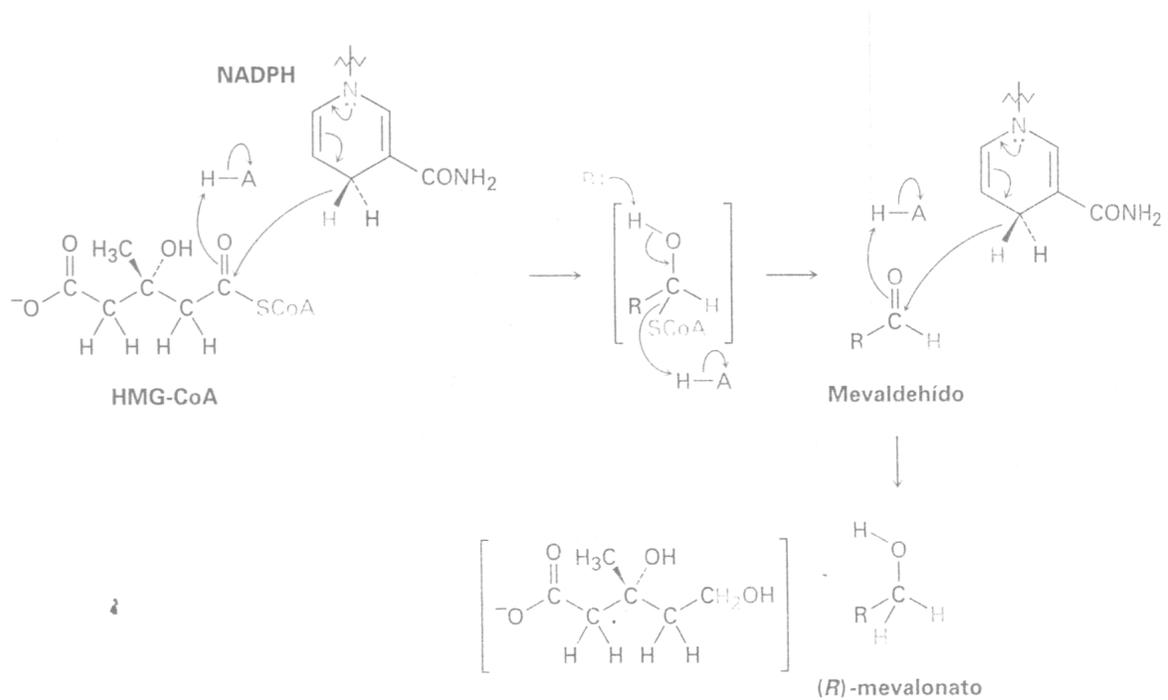
- 4 La fosforilación del hidroxilo terciario y la difosforilación del hidroxilo primario, seguida por la descarboxilación y la expulsión simultánea del fosfato, da difosfato de isopentenilo, el precursor de los terpenoides.





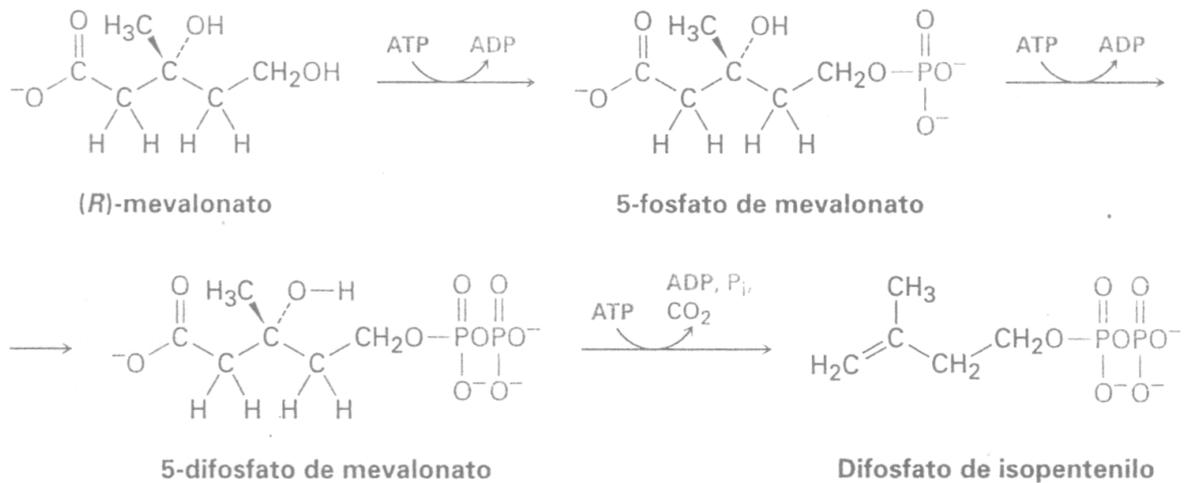
### Paso 3 de la figura 27.7: reducción

La reducción de la HMG-CoA para dar (*R*)mevalonato se cataliza por la 3-hidroxi-3-metilglutaril reductasa y requiere de dos equivalentes del fosfato del dinucleótido de nicotiriamida adenina reducido (NADPH), un relativo cercano del NADH (sección 19.12). La reacción ocurre en varios pasos y procede a través de un aldehído intermediario. El primer paso es una reacción de sustitución nucleofílica en el grupo acilo que involucra la transferencia del hidruro del NADPH al grupo carbonilo del tioéster de la HMG-CoA; seguida de la expulsión de la HSCoA como grupo saliente, el aldehído intermediario experimenta una segunda adición de hidruro para dar mevalonato.



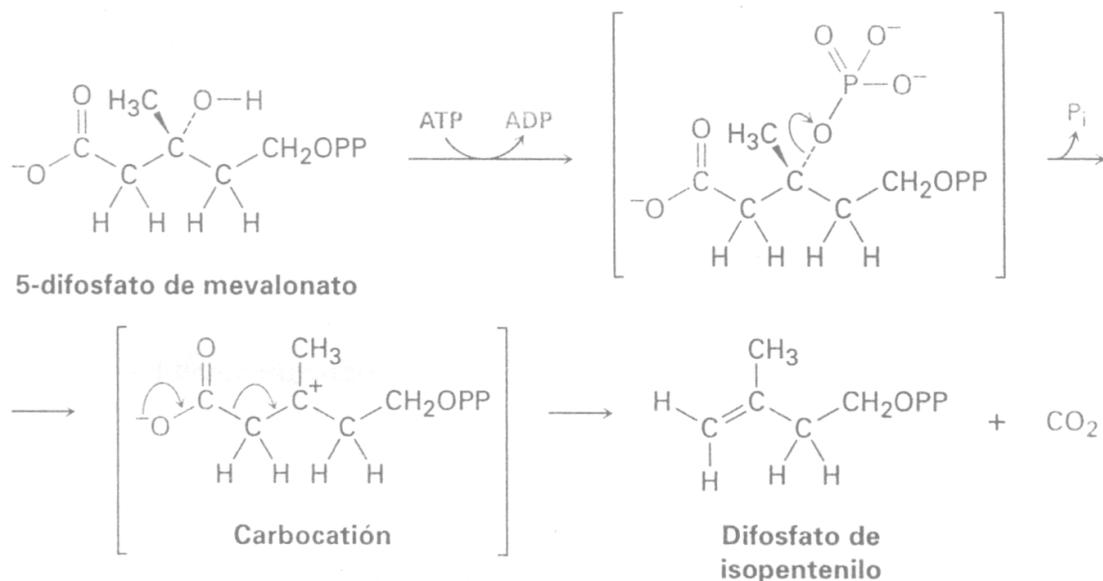
#### Paso 4 de la figura 27.7: fosforilación y des carboxilación

Se necesitan tres reacciones adicionales para convertir el mevalonato en difosfato de isopentenilo. Las primeras dos son las fosforilaciones directas que ocurren por las reacciones de sustitución nucleofílica en el fósforo terminal del ATP. Primero se convierte el mevalonato a 5-fosfato de mevalonato (fosfomevalonato) por la reacción con ATP en un proceso catalizado por la mevalonato quinasa. El 5-fosfato de mevalonato reacciona con un segundo ATP para dar 5-difosfato de mevalonato (difosfomevalonato). La tercera reacción resulta en la fosforilación del grupo hidroxilo terciario, seguida por la descarboxilación y la pérdida del ion fosfato.



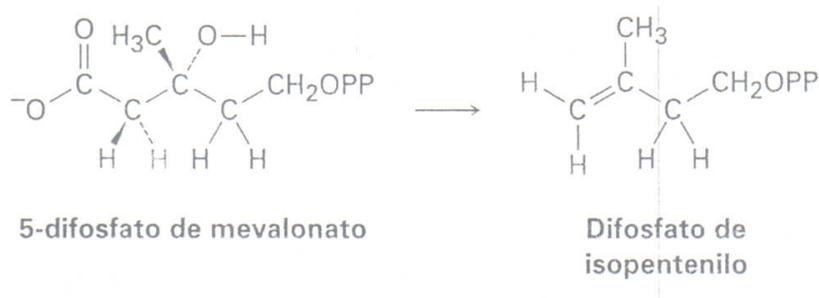
La descarboxilación final del 5-difosfato de mevalonato parece inusual debido a que las descarboxilaciones de los ácidos no ocurren típicamente excepto en los β-ceto ácidos y en los ácidos malónicos, en los que el grupo carboxilato está a dos átomos de un grupo carbonilo adicional (sección 27.7). La función de este segundo grupo carbonilo es actuar como receptor de electrones y estabilizar la carga que resulta de la pérdida de CO<sub>2</sub>. Aunque, de hecho, la descarboxilación de un β-ceto ácido y la descarboxilación del 5-difosfato de mevalonato están estrechamente relacionadas.

Catalizado por la 5-fosfato de mevalonato descarboxilasa, primero se fosforiliza el sustrato en el grupo –OH libre por la reacción con ATP para dar un fosfato terciario, el cual experimenta disociación espontánea para dar un carbocatión terciario. La carga positiva actúa como receptor de electrones para facilitar la descarboxilación exactamente de la misma manera en la que lo hace el grupo carbonilo β, lo que da difosfato de isopentenilo. (En las estructuras siguientes, el grupo difosfato se abrevia como OPP.)



### Problema 27.6

Los estudios de la conversión del 5-fosfato de mevalonato en difosfato de isopentenilo han mostrado el siguiente resultado. ¿Cuál hidrógeno, *pro-R* o *pro-S*, resulta cis al grupo metilo, y cuál resulta trans?

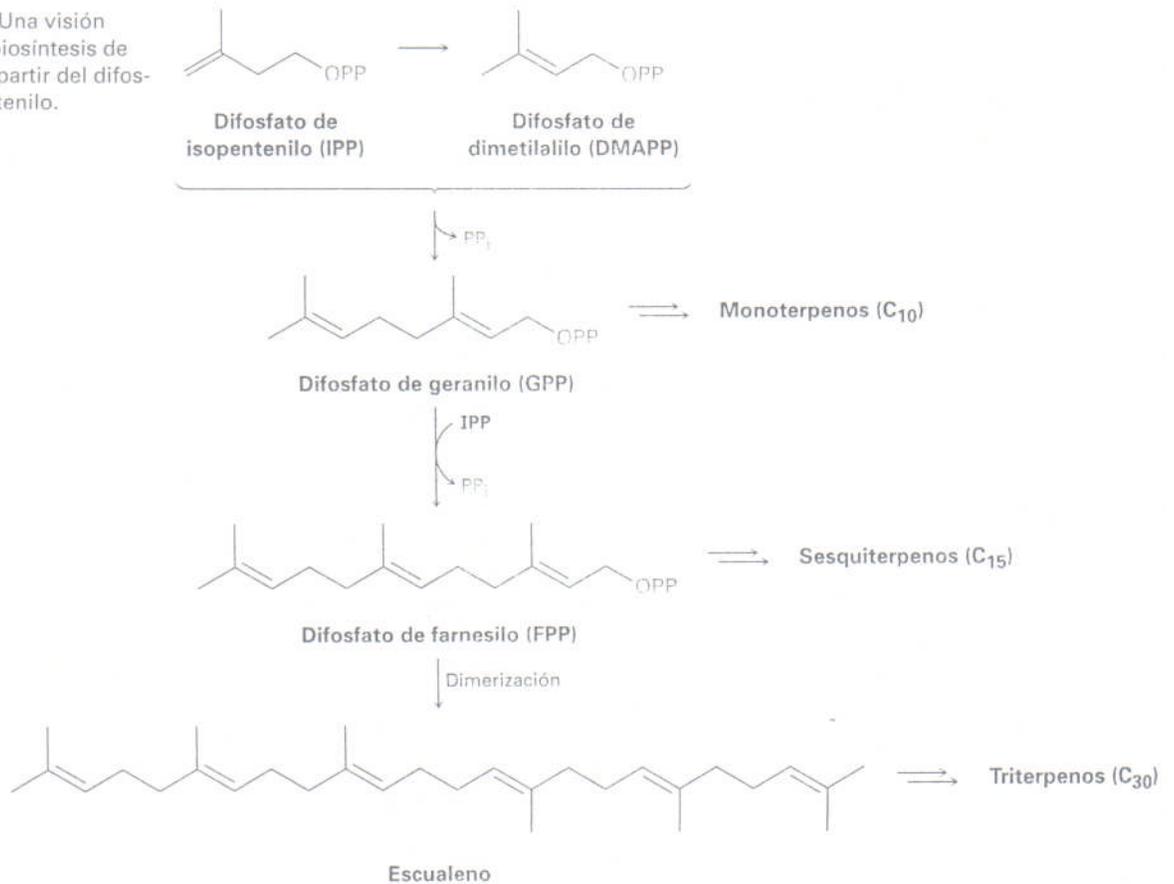


## Conversión del difosfato de isopentenilo en terpenoides

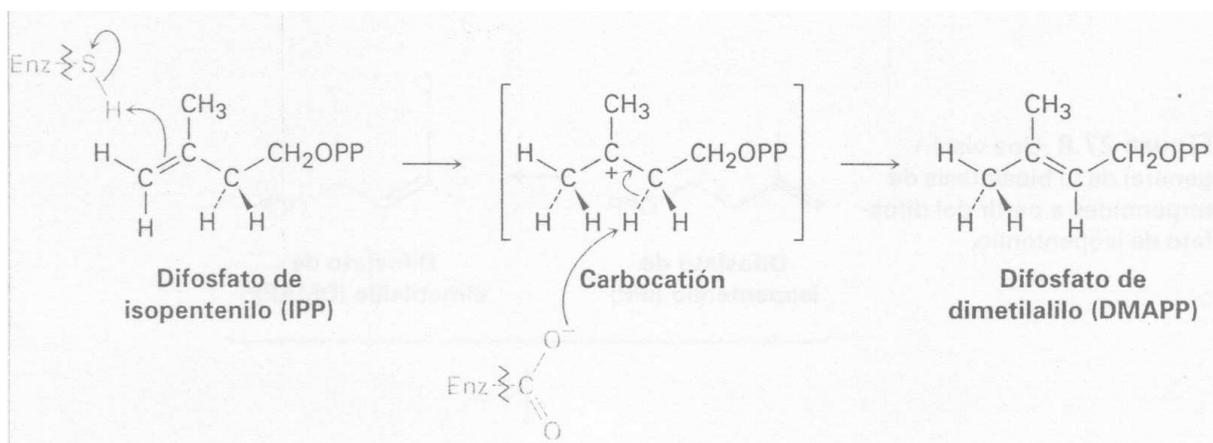
La conversión del difosfato de isopentenilo (IPP) en terpenoides comienza con su isomerización en difosfato de dimetilalilo, abreviado como DMAPP y llamado formalmente pirofosfato de dimetilalilo. Se combinan estas dos estructuras de  $C_5$  para dar la unidad  $C_{10}$  del difosfato de geranilo (GPP). El alcohol correspondiente, geraniol, es un terpenoide perfumado que se encuentra en el aceite de las rosas.

La combinación posterior del GPP con otro IPP da la unidad  $C_{15}$  del difosfato de farnesilo (FPP), y así sucesivamente hasta  $C_{25}$ . Los terpenoides con más de 25 carbonos, esto es, los triterpenoides ( $C_{30}$ ) y los tetraterpenoides ( $C_{40}$ ), se sintetizan por la dimerización de las unidades  $C_{15}$  y  $C_{20}$ , respectivamente (figura 27.8). En particular, los triterpenoides y los esteroides se originan a partir de la dimerización reductiva del difosfato de farnesilo para dar escualeno.

**Figura 27.8** Una visión general de la biosíntesis de terpenoides a partir del difosfato de isopentenilo.

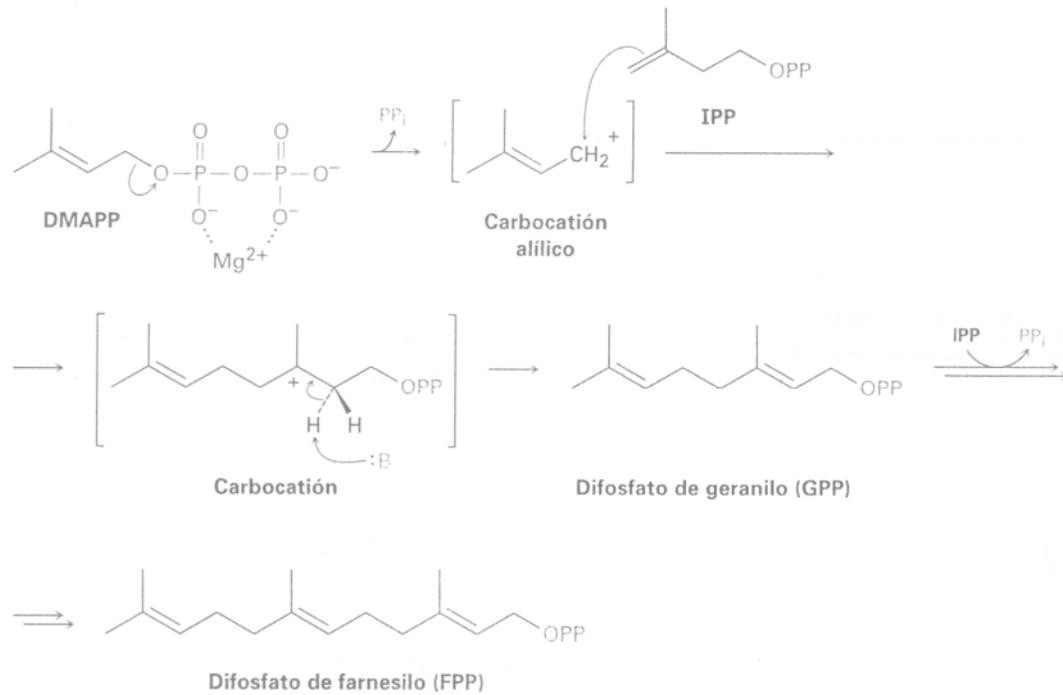


La isomerización del difosfato de isopentenilo en difosfato de dimetilalilo es catalizada por la IPP isomerasa y ocurre a través de un carbocatión. La protonación del enlace doble del IPP por un hidrógeno de un residuo de cisteína en la enzima da un carbocatión terciario intermediario, el cual es desprotonado por un residuo de glutamato que actúa como base para producir DMAPP. Los estudios estructurales de rayos X en la enzima muestran que mantiene al sustrato en una cavidad inusualmente profunda y bien protegida para resguardar al carbocatión altamente reactivo de la reacción con un disolvente u otras sustancias externas.

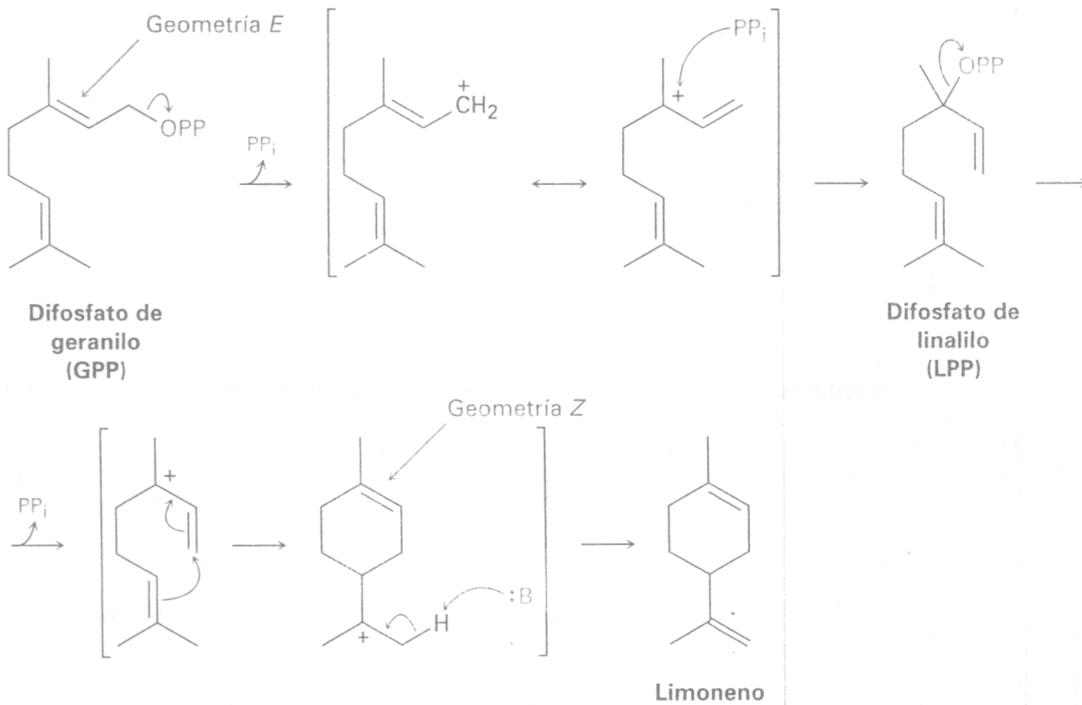


El acoplamiento inicial del DMAPP con IPP para dar difosfato de geranilo y el acoplamiento subsecuente del GPP con una segunda molécula de IPP para dar difosfato de farnesilo, son catalizados por la difosfato de farnesito sintasa. El proceso requiere del ion  $\text{Mg}^{2+}$ , y el paso clave es una reacción de sustitución nucleofílica en la que el enlace doble de la IPP se comporta como un nucleófilo en el desplazamiento del grupo saliente ion difosfato ( $\text{PP}_i$ ). El mecanismo exacto del paso de sustitución nucleofílica, ya sea  $\text{S}_{\text{N}}1$  o  $\text{S}_{\text{N}}2$ , es difícil de establecer de forma concluyente; sin embargo, la evidencia disponible sugiere que el sustrato desarrolla un carácter considerablemente catiónico y que quizá ocurra la disociación espontánea del ion difosfato alílico en una ruta tipo  $\text{S}_{\text{N}}1$  (figura 27.9).

La conversión posterior del difosfato de geranilo en monoterpenoides típicamente involucra a los carbocationes intermediarios y las rutas de reacciones multipasos que son catalizadas por las terpeno ciclasas. Las monoterpeno ciclasas funcionan al isomerizar primero al difosfato de geranilo en su isómero alílico difosfato de linalilo (LPP), un proceso que ocurre por la disociación espontánea tipo  $\text{S}_{\text{N}}1$  a un carbocatión alílico, seguida de una recombinación. El efecto de esta isomerización es convertir el enlace doble C2-C3 del GPP en un enlace sencillo, por lo que hace posible la ciclación y permite la isomerización *E/Z* del enlace doble. La disociación y la ciclación posteriores por la adición electrofílica del carbono catiónico al enlace doble terminal da un catión cíclico, el cual podría rearrreglarse, experimentar un desplazamiento de hidruro, ser capturado por un nucleófilo o ser desprotonado para dar cualquiera de los varios cientos de monoterpenoides conocidos. Como un ejemplo, el limoneno, un monoterpeno que se encuentra en varios aceites cítricos, se deriva de la ruta biosintética mostrada en la figura 27.10.



**Figura 27.9** Mecanismo de la reacción de acoplamiento del difosfato de dimetilalilo (DMAPP) y del difosfato de isopentenilo (IPP), para dar difosfato de geranilo (GPP).

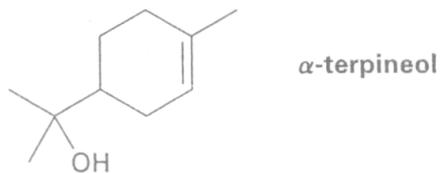


**Figura 27.10** Mecanismo de la formación del monoterpene limoneno a partir del difosfato de geranilo.

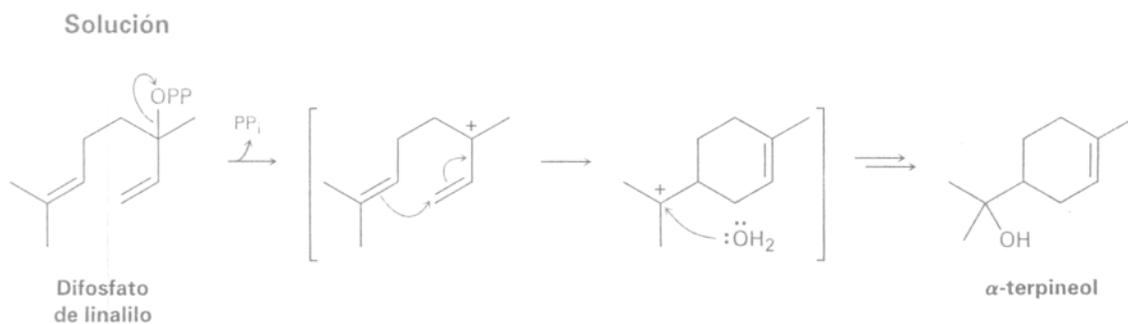
## EJEMPLO RESUELTO 27.1

### Proponer una ruta para la biosíntesis de terpenoides

Proponga una ruta mecanística para la biosíntesis del  $\alpha$ -terpineol a partir del difosfato de geranilo.



Estrategia El  $\alpha$ -terpineol, un monoterpeneoide, debe derivarse biológicamente a partir del difosfato de geranilo a través de su isómero difosfato de linalilo. Dibuje el precursor en una conformación que se aproxime a la estructura de la molécula objetivo, y realice una ciclación catiónica, utilizando el enlace doble apropiado para desplazar el grupo saliente difosfato. Dado que el objetivo es un alcohol, el carbocatión que resulta de la ciclación debe reaccionar con agua.

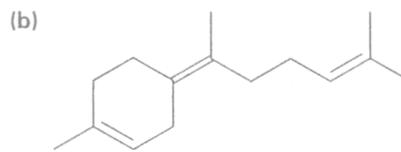


## Problema 27.7

Proponga rutas mecanísticas para la formación biosintética de los terpenos siguientes:



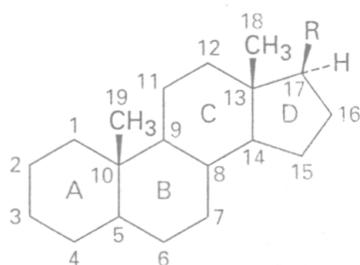
$\alpha$ -pineno



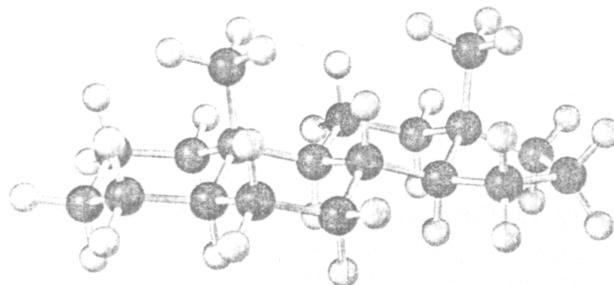
$\gamma$ -bisaboleno

## 27.6 Esteroides

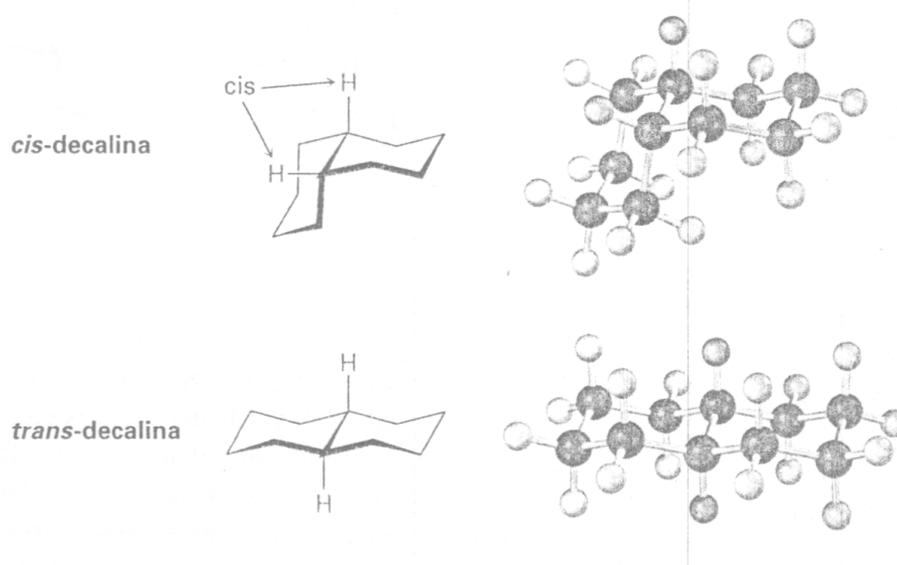
Además de las grasas, los fosfolípidos, los eicosanoides y los terpenoides, los extractos de lípidos de plantas y animales también contienen esteroides, o sea moléculas que se derivan del triterpeno lanosterol (figura 27.6) y cuyas estructuras se basan en un sistema de anillos tetracíclicos. Los cuatro anillos se designan A, B, C y D, comenzando por la parte inferior izquierda, y los átomos de carbono se numeran empezando en el anillo A. Los anillos de seis miembros (A, B y C) adoptan conformaciones de silla pero están impedidos, por su geometría rígida, de experimentar la interconversión de anillo usual del ciclohexano (sección 4.6).



Un esteroide  
(R = varias cadenas laterales)



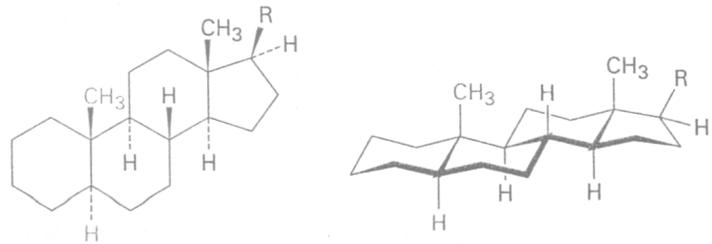
Los dos anillos de ciclohexano pueden unirse en una manera cis o trans. Con la fusión cis para dar cis-decalina, ambos grupos en las posiciones de unión de los anillos (grupos *angulares*) están en el mismo lado de los dos anillos. Con la fusión trans para dar trans-decalina, los grupos en las uniones de los anillos están en lados opuestos.



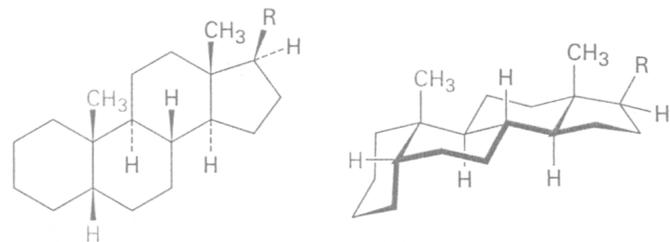
Como se muestra en la figura 27.11, los esteroides pueden tener una fusión cis o trans de los anillos A y B, pero por lo general las fusiones de los otros anillos (B—C y C—D) son trans. Un esteroide A—B trans tiene el grupo metilo angular en C19 arriba, denotado como  $\beta$ , y el átomo de hidrógeno en C5 abajo, denotado como  $\alpha$ , en lados opuestos de la molécula. Por el contrario, un esteroide A—B cis tiene el grupo metilo angular en C19 y el átomo de hidrógeno en C5 en el mismo lado ( $\beta$ ) de la molécula. Ambos tipos de esteroides son moléculas planas relativamente grandes que tienen sus dos grupos metilo (C18 y C19) sobresaliendo axialmente arriba del sistema de anillo. Los esteroides A-B trans son los más comunes, aunque los esteroides A-B cis se encuentran en la bilis hepática.

**Figura 27.11** Conformaciones de esteroides. Los tres anillos de seis miembros tienen conformaciones de silla pero no tienen la capacidad de experimentar la interconversión del anillo. Los anillos A y B pueden estar fusionados cis o fusionados trans.

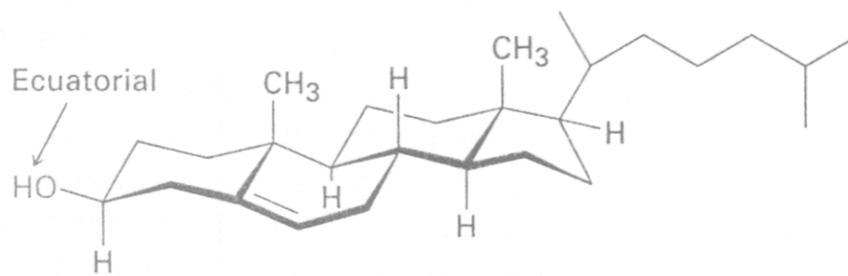
Un esteroide A-B *trans*



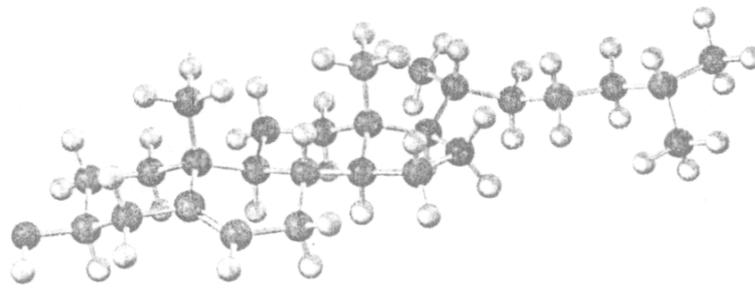
Un esteroide A-B *cis*



Los grupos sustituyentes en el sistema de anillos del esteroide pueden ser axiales o ecuatoriales. Como con los ciclohexanos sencillos (sección 4.7), por lo general la sustitución ecuatorial es más favorable que la sustitución axial por razones estéricas; por ejemplo, el grupo hidroxilo en el C3 del colesterol tiene la orientación ecuatorial más estable; sin embargo, a diferencia de lo que sucede con los ciclohexanos sencillos, los esteroides son moléculas rígidas cuya geometría previene de la interconversión del anillo del ciclohexano.

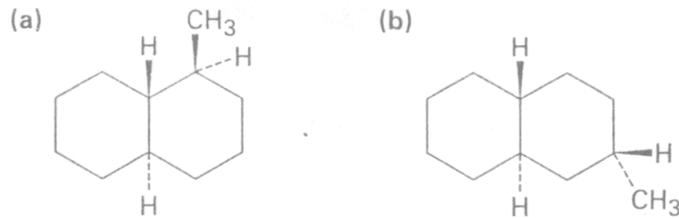


Colesterol



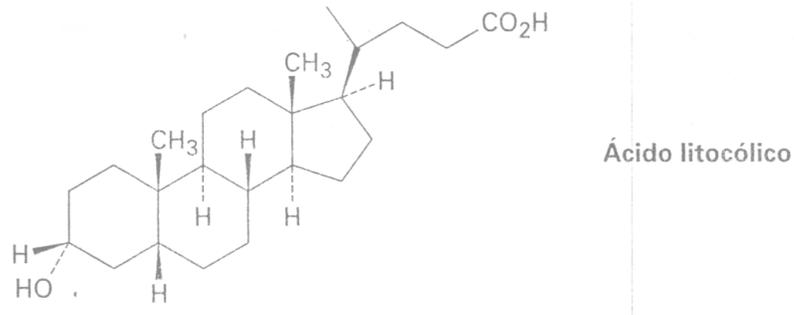
**Problema 27.8**

Dibuje las siguientes moléculas en conformaciones de silla, y diga si los sustituyentes son axiales o ecuatoriales:



**Problema 27.9**

El ácido litocólico es un esteroide A-B cis encontrado en la bilis humana. Dibuje el ácido litocólico mostrando conformaciones de silla como en la figura 27.11, y diga si el grupo hidroxilo en el C3 es axial o ecuatorial.

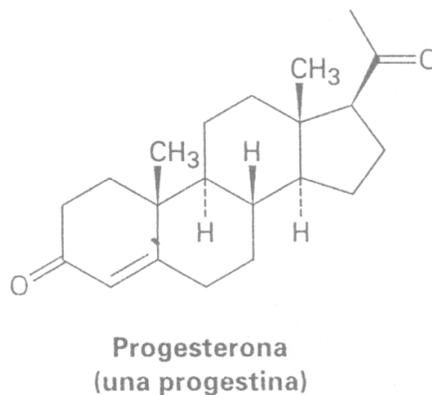
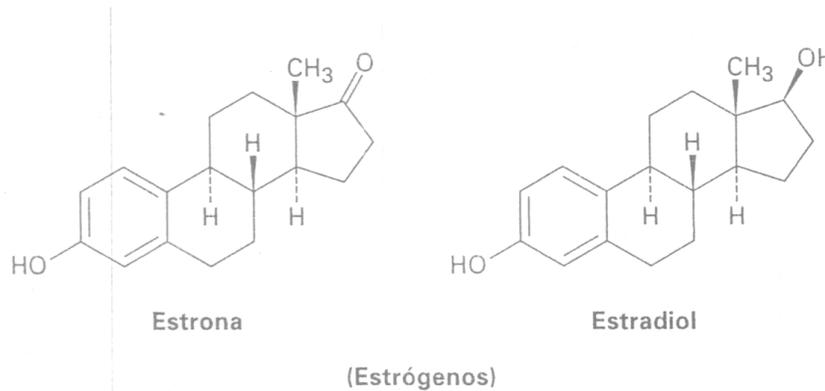


## Hormonas esteroidales

En los humanos, la mayor parte de los esteroides funcionan como hormonas, los mensajeros químicos secretados por las glándulas endocrinas y llevados a través del torrente sanguíneo a los tejidos objetivo. Existen dos clases principales de hormonas esteroidales: las *hormonas sexuales*, las cuales controlan la maduración, el crecimiento de tejidos y la reproducción, y las *hormonas adrenocorticales*, las cuales regulan una variedad de procesos metabólicos.

### Hormonas sexuales

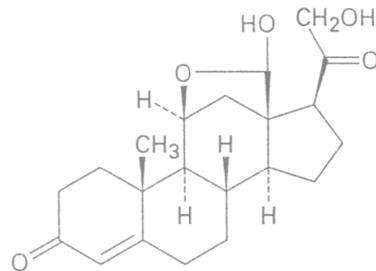
La testosterona y la androsterona son las dos hormonas sexuales masculinas más importantes, o andrógenos. Los andrógenos son responsables del desarrollo de las características sexuales secundarias masculinas durante la pubertad y (le promover el crecimiento de los tejidos y los músculos. Ambas se sintetizan en los testículos a partir del colesterol. La androstenodiona es otra hormona menor que ha recibido atención particular debido a su uso por los atletas destacados.



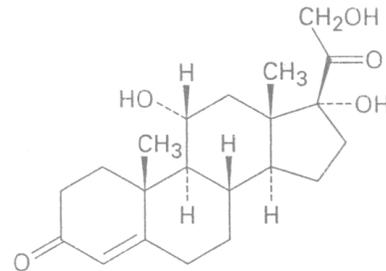
### Hormonas adrenocorticales

Los esteroides adrenocorticales son secretados por las glándulas adrenales, que son pequeños órganos localizados cerca del extremo superior de cada riñón. Existen dos tipos de esteroides adrenocorticales, llamados *mineralocorticoides* y

*glucocorticoides*. Los mineralocorticoides, como la aldosterona, controlan la inflamación de los tejidos regulando el balance salino celular entre  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ . Los glucocorticoides, tales como la hidrocortisona, están implicados en la regulación del metabolismo de la glucosa y en el control de la inflamación. Los ungüentos con glucocorticoides se utilizan ampliamente para disminuir la inflamación por la exposición al zumaque venenoso o a la hiedra venenosa.



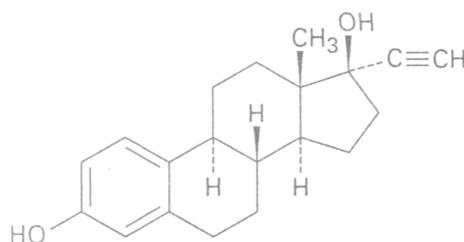
Aldosterona  
(un mineralocorticoide)



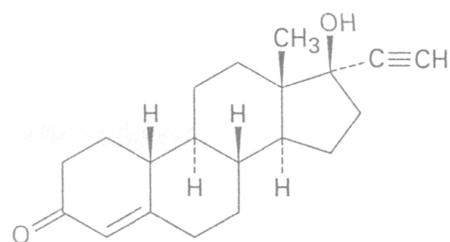
Hidrocortisona  
(un glucocorticoide)

### Esteroides sintéticos

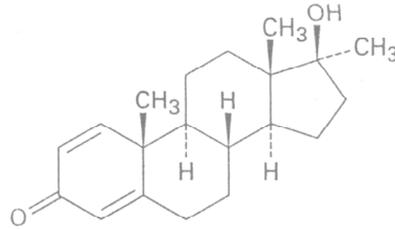
Además de los varios cientos de esteroides aislados a partir de las plantas y animales, se han sintetizado millares más en los laboratorios farmacéuticos, en búsqueda de nuevos fármacos. Entre los esteroides sintéticos más conocidos están los anticonceptivos orales y los agentes anabólicos. La mayor parte de las píldoras para el control natal son una mezcla de dos compuestos, un estrógeno sintético, como el etinilestradiol, y una progestina sintética, como la noretindrona. Los esteroides anabólicos, como la metandrostenolona (Dianabol), son andrógenos sintéticos que imitan los efectos de construcción de los tejidos de la testosterona natural.



Etinilestradiol  
(un estrógeno sintético)



Noretindrona  
(una progestina sintética)



Metandrostenolona  
(Dianabol)

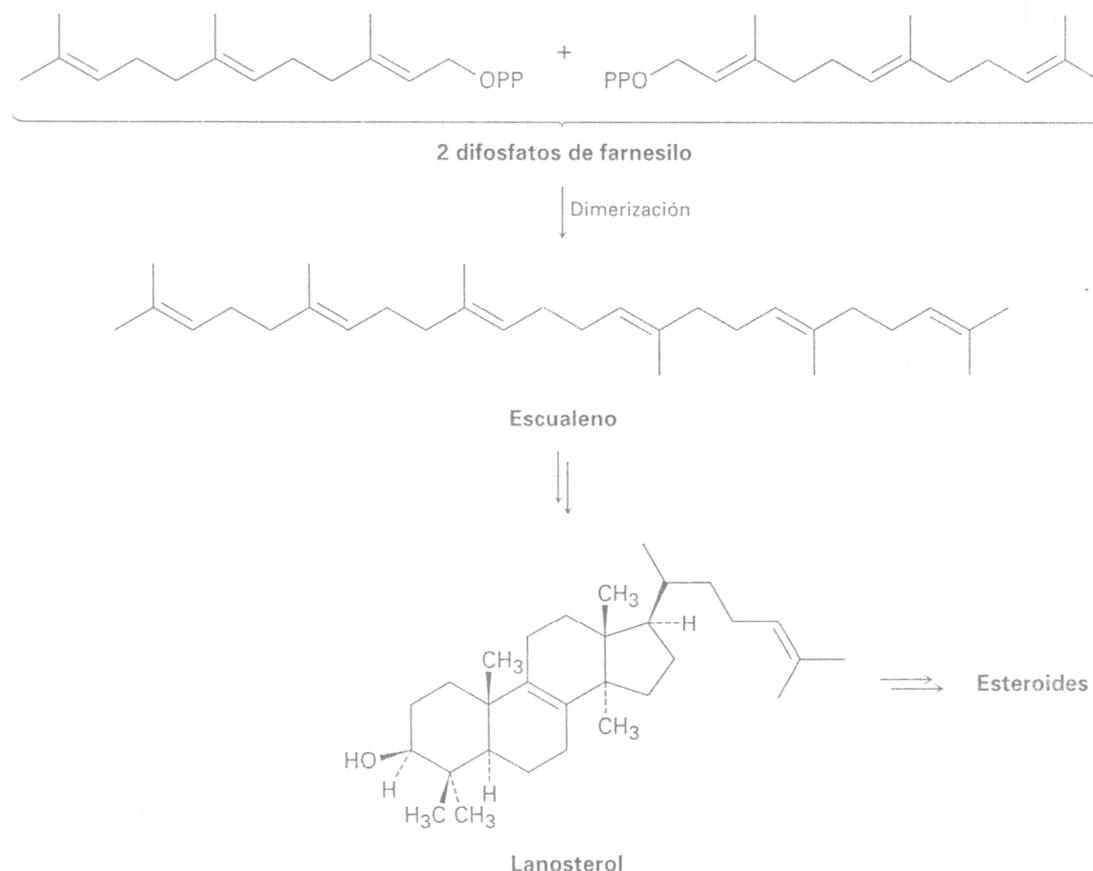
## 27.7 Biosíntesis de esteroides

### Konrad Emil Bloch

**Konrad Emil Bloch** (1912-2000) nació en Neisse, Alemania, y comenzó sus estudios en el Technische Hochschule en Munich. Migró a Estados Unidos en 1936 y obtuvo su doctorado por el Colegio Universitario Columbia de Médicos y Cirujanos en 1938. Después de emplearse primero como profesor en la Universidad de Chicago, se mudó a la Universidad de Harvard en 1954. Es más conocido por su trabajo en la biosíntesis del colesterol, por el cual compartió en 1964 el Premio Nobel de Medicina.

Los esteroides son triterpenoides sumamente modificados que se biosintetizan en los organismos vivos a partir del difosfato de farnesilo ( $C_{15}$ ) por una dimerización reductiva al hidrocarburo acíclico escualeno ( $C_{30}$ ), el cual se convierte en lanosterol (figura 27.12). Ocurren rearrreglos y degradaciones posteriores para producir varios esteroides.

La conversión de escualeno a lanosterol está entre las más intensamente estudiadas de todas las transformaciones biosintéticas, con contribuciones destacables de Konrad Bloch y de J. W. Cornforth, quienes recibieron Premios Nobel por sus trabajos. Comenzando a partir de un polieno aciral de cadena abierta, el proceso completo sólo requiere de dos enzimas y resulta en la formación de seis enlaces carbono-carbono, de cuatro anillos y de siete centros quirales.

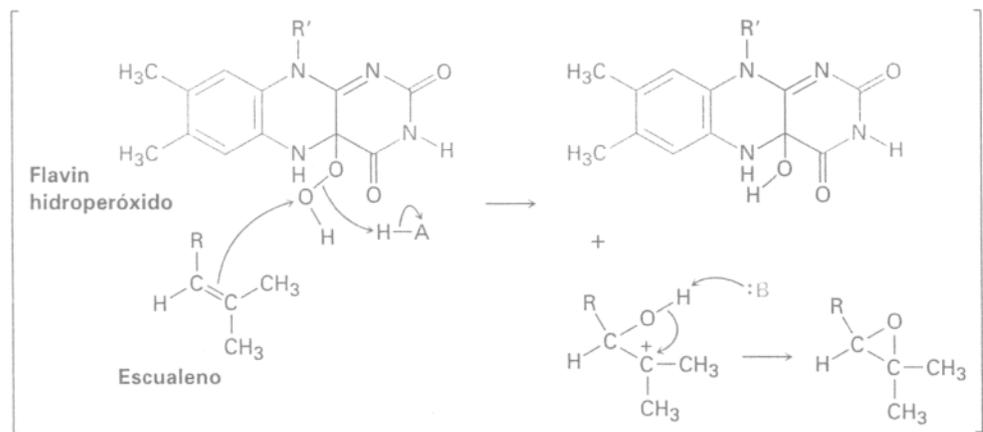
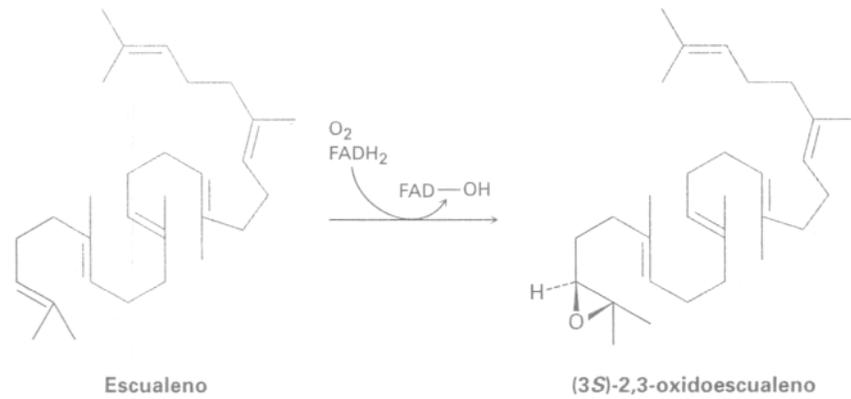


**Figura 27.12** Una vista general de la biosíntesis de esteroides a partir del difosfato de farnesilo.

### Sir John Warcup Cornforth

**Sir John Warcup Cornforth** (1917-2004) nació en Sidney, Australia, y obtuvo su doctorado de la Universidad de Oxford en 1941, colaborando con Sir Robert Robinson. Formó parte del personal del Instituto Nacional para la Investigación Médica en Londres de 1946 a 1962, en la Shell Research Ltd. (1962-1975), y finalmente en la Universidad de Sussex (1975-1982). Carente del sentido del oído desde su adolescencia, trabajó en constante colaboración con su esposa, Rita Herradence. En 1975 recibió el Premio Nobel de Química.

La biosíntesis del lanosterol comienza con la conversión selectiva del escualeno a su epóxido, (3S)-2,3-oxidoescualeno, catalizada por la escualeno epoxidasa. El O<sub>2</sub> molecular provee la fuente del átomo de oxígeno del epóxido, y se requiere NADPH, junto con una coenzima flavina. El mecanismo propuesto involucra la reacción de FADH<sub>2</sub> con O<sub>2</sub> para producir un intermediario flavin hidroperóxido (ROOH), el cual transfiere un oxígeno al escualeno en una ruta iniciada por el ataque nucleofílico del enlace doble del escualeno en el oxígeno del hidroperóxido terminal (figura 27.13). El flavin alcohol formado como subproducto pierde H<sub>2</sub>O para dar FAD, el cual es reducido de vuelta a FADH<sub>2</sub> por el NADPH. Como se mencionó en la sección 7.8, tal mecanismo de epoxidación es casi análogo al de los peroxiacidos (RCO<sub>3</sub>H) que reaccionan con alquenos para dar epóxidos en el laboratorio.

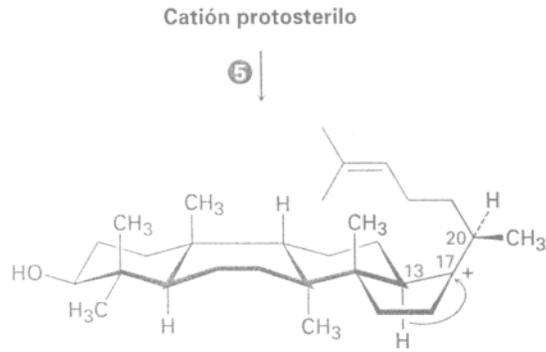


**Figura 27.13** Mecanismo propuesto de la oxidación del escualeno por el flavin hidropéroxido.

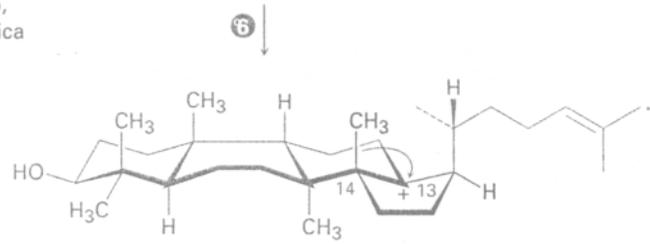
La segunda parte de la biosíntesis de lanosterol es catalizada por el oxidoescualeno: lanosterol ciclasa y ocurre como se muestra en la figura 27.14. El escualeno es plegado por la enzima en una conformación que alinea a varios enlaces dobles para que experimente una cascada de adiciones electrofílicas intramoleculares sucesivas, seguida por una serie de migraciones de hidruro y de metilo. Excepto por la protonación del epóxido/ciclación inicial, el proceso probablemente es progresivo y parece involucrar carbocationes como intermediarios discretos que son estabilizados por las interacciones electrostáticas con los aminoácidos aromáticos ricos en electrones en la enzima.



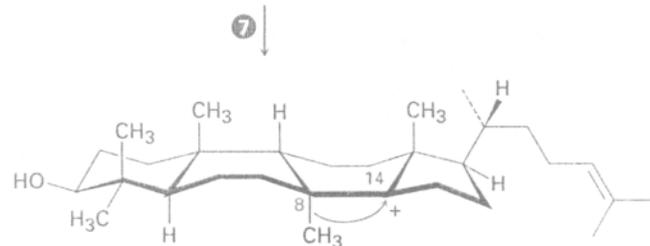
- 5 Ocorre la migración de hidruro de C17 a C20, lo que establece estereoquímica *R* en C20.



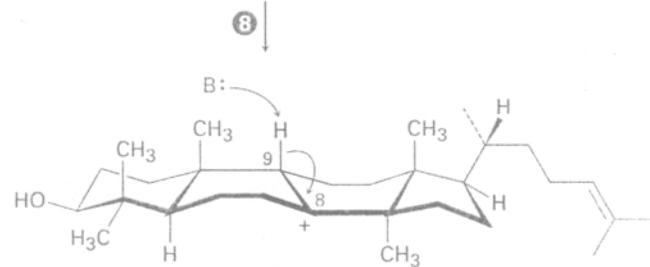
- 6 Tiene lugar una segunda migración de hidruro, de C13 a C17, lo que establece la estereoquímica final  $17\beta$  de la cadena lateral.



- 7 Ocorre la migración de metilo de C14 a C13.



- 8 Ocorre una segunda migración de metilo, de C8 a C14.



- 9 La pérdida de un protón de C9 forma un enlace doble 8,9 y da lanosterol

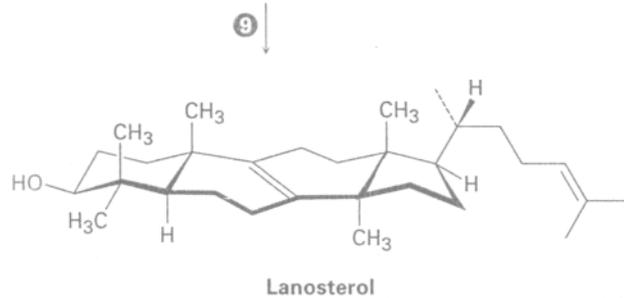
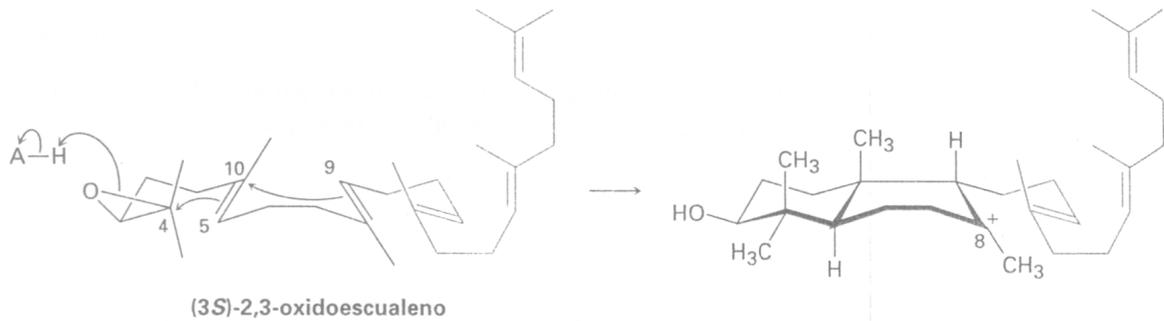


Figura 27.14 (continuación)

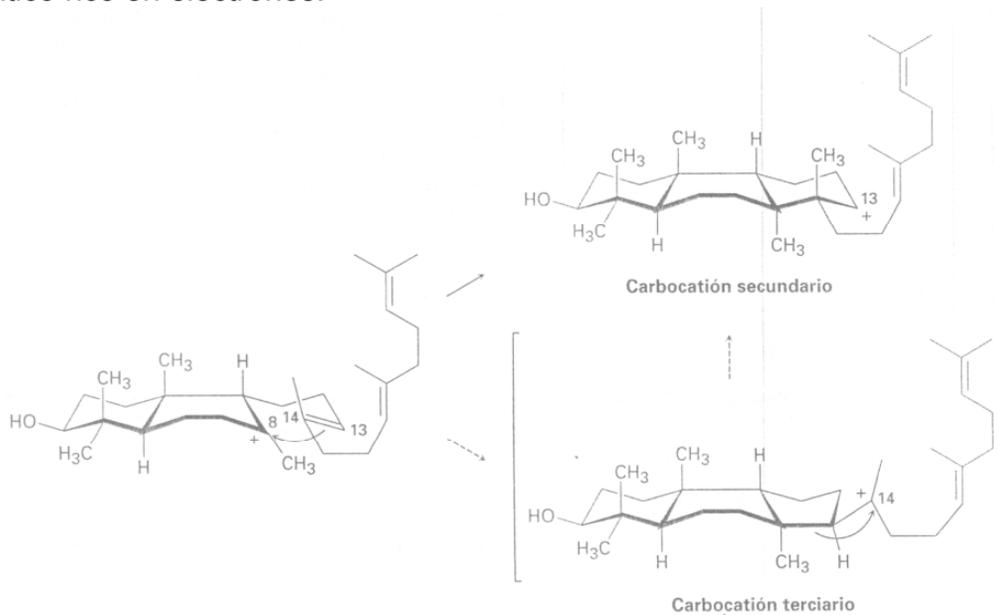
### Pasos 1-2 de la figura 27.14: apertura del epóxido y las ciclaciones iniciales

La ciclación es iniciada en el paso 1 por la protonación del anillo del epóxido por un residuo de ácido aspártico en la enzima. La apertura nucleofílica del epóxido protonado por el enlace doble 5,10 cercano (numeración de esteroides; sección 27.6) produce un carbocatión terciario en C10. La adición posterior de C10 al enlace doble 8,9 en el paso 2 da un catión bicíclico terciario en C8.



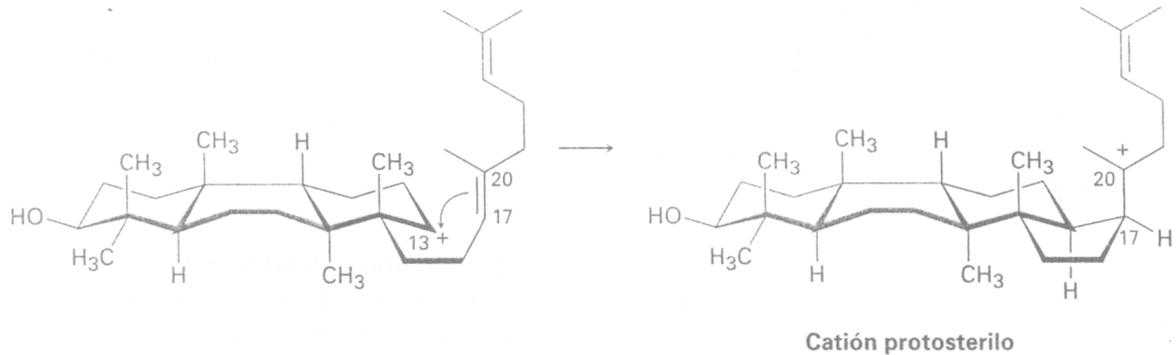
### Paso 3 de la figura 27.4: tercera ciclación

La tercera ciclación catiónica es un poco inusual debido a que ocurre con regioquímica anti Markovnikov y da un catión secundario en C13 en lugar del catión terciario alternativo en C14; sin embargo, existe evidencia creciente de que el carbocatión terciario puede de hecho formarse inicialmente y que el catión secundario se origina por el rearrreglo subsecuente. Probablemente el catión secundario es estabilizado en la cavidad de la enzima por la proximidad de un anillo aromático rico en electrones.



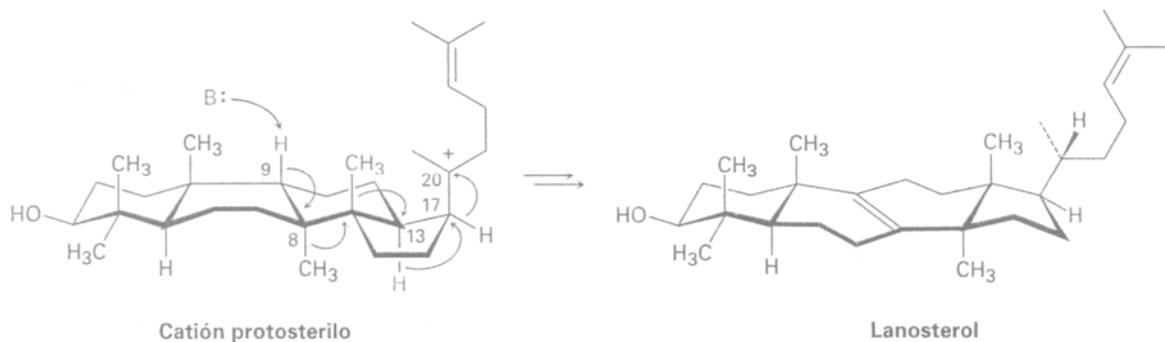
### Paso 4 de la figura 27.14: ciclación final

La cuarta y última ciclación ocurre en el paso 4 por la adición del centro catiónico en C13 al doble enlace 17,20, dando lo que se conoce como catión *protosterilo*. El grupo alquilo de la cadena lateral en C17 tiene una estereoquímica  $\beta$  (superior), aunque esta estereoquímica se pierde en el paso 5 y se restablece en el paso 6.

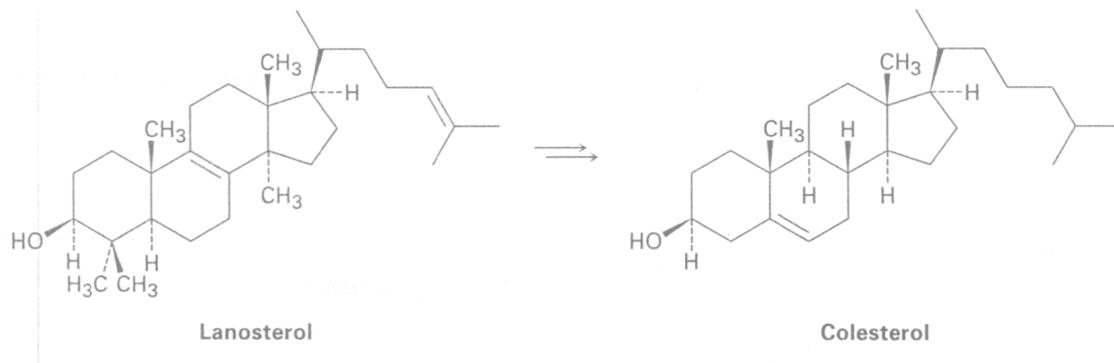


### Pasos 5-9 de la figura 27.14: rearreglos del carbocatión

Una vez que se ha formado el esqueleto de carbonos tetracíclicos del lanosterol, ocurre una serie de rearreglos del carbocatión (sección 6.11). El primer rearreglo, la migración de hidruro de C17 a C20, ocurre en el paso 5 y resulta en el establecimiento de la estereoquímica *R* en la cadena lateral en C20. Ocurre una segunda migración de hidruro de C13 a C17 en la cara  $\alpha$  (inferior) del anillo en el paso 6 y restablece la orientación  $17\beta$  de la cadena lateral. Por último, las dos migraciones del grupo metilo, la primera de C14 a C13 en la cara superior ( $\beta$ ) y la segunda de C8 a C14 en la cara inferior ( $\alpha$ ), colocan la carga positiva en C8. Un residuo de histidina básica en la enzima elimina el protón  $\beta$  vecino de C9 para dar lanosterol.



A partir del lanosterol, la ruta para la biosíntesis de esteroides continúa para producir colesterol, el cual se convierte en un punto de ramificación, que sirve como el precursor común a partir del cual se derivan todos los otros esteroides.



---

**Problema 27.10**

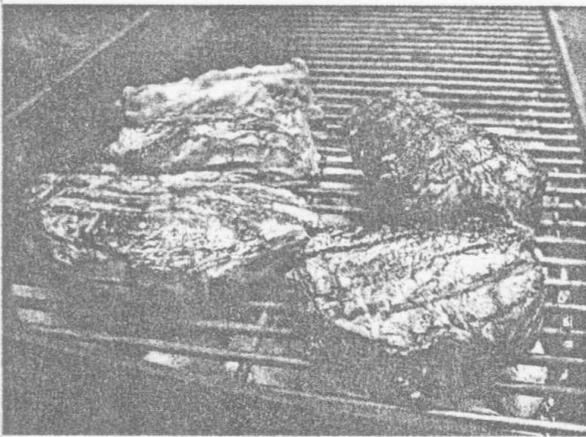
Compare las estructuras del lanosterol y del colesterol, y catalogue los cambios necesarios para la transformación.

---

Enfocado a . . .



## Grasas saturadas, colesterol y enfermedades cardiacas



Es difícil resistirse, pero una ingestión elevada de grasas animales saturadas no ayuda en mucho a mantener un nivel bajo de colesterol.

Es demasiado lo que hemos escuchado acerca de la relación entre grasas saturadas, colesterol y enfermedades cardiacas. ¿Cuáles son los hechos? Está bien establecido que una dieta rica en grasas animales saturadas conduce con frecuencia a un incremento del colesterol en el suero de la sangre, particularmente en la gente sedentaria y con sobrepeso. Por el contrario, una dieta baja en grasas saturadas y alta en grasas poliinsaturadas conduce a un nivel menor de colesterol en el suero. Los estudios han mostrado que un nivel de colesterol en el suero mayor a 240 mg/dL (el valor deseado es <200 mg/dL) está correlacionado con un aumento en la incidencia de enfermedades en las arterias coronarias, en las que los depósitos de colesterol acumulados en las paredes internas de las arterias coronarias moquean el nulo sanguíneo a los músculos cardiacos.

Una mejor indicación del riesgo de una persona hacia las enfermedades cardiacas proviene de la medición de los niveles de lipoproteínas. Las *lipoproteínas* son moléculas complejas que contienen tanto partes de lípidos como de proteínas que transportan a los lípidos a través del cuerpo. Como se muestra en la tabla 27.3, pueden dividirse en tres tipos de acuerdo con la densidad. Las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDLs) actúan principalmente como transportadoras de los triglicéridos de los intestinos a los tejidos periféricos, mientras que las lipoproteínas de baja densidad (LDLs) y las lipoproteínas de muy alta densidad (HDLs) actúan como transportadoras del colesterol hacia y desde el hígado. La evidencia sugiere que las LDLs transportan al colesterol como su éster de ácido graso a los tejidos periféricos, mientras que las HDLs eliminan al colesterol como su éster de estearato desde las células muertas. Si las LDLs envían más colesterol de lo necesario, y si no están presentes las suficientes HDLs para eliminarlo, el exceso se deposita en las arterias. Por lo tanto, un nivel *bajo* de lipoproteínas de *baja* densidad es bueno debido a que significa que se está transportando menos colesterol, y un nivel *alto* de lipoproteínas de *alta* densidad es bueno porque significa que se está eliminando más colesterol. Además, las HDLs contienen una enzima que tiene propiedades

antioxidantes, lo que ofrece protección adicional contra las enfermedades cardíacas.

Como una regla empírica, el riesgo de una persona baja alrededor de un 25% por cada aumento de 5 mg/dL en la concentración de las HDLs. Los valores normales son de alrededor de 45 mg/dL para los hombres y de 55 mg/dL para las mujeres, lo que quizás explica por qué parece que las mujeres premenopáusicas son un poco menos susceptibles a las enfermedades cardíacas que los hombres.

No es de sorprender que por lo general el factor más importante para obtener niveles altos de HDLs es un estilo de vida saludable. La obesidad, el fumar y la falta de ejercicio conducen a niveles bajos de HDLs, mientras que el ejercicio regular y una dieta variada conducen a niveles altos de HDLs. Los corredores de fondo y otros atletas de resistencia tienen niveles de HDLs casi 50% más altos que la población en general. Si eso no es posible (en su defecto), no todos quieren correr 80 km por semana, la dieta también es importante. Las dietas altas en pescado de agua fría como el salmón y el esturión blanco, aumentan las HDLs y disminuyen el colesterol en la sangre debido a que el pescado contiene casi por completo grasa poliinsaturada. La grasa animal de la carne roja y del aceite de cocina deben minimizarse debido a que las grasas saturadas y las grasas monosaturadas trans aumentan el colesterol en la sangre.

**Tabla 27.3** | Lipoproteínas en el suero

Nombre	Densidad (g/mL)	Porcentaje de lípidos	Porcentaje de proteínas	Óptimo (mg/dL)	Pobre (mg/dL)
VLDL	0.940–1.006	90	10	—	—
LDL	1.006–1.063	75	25	<100	>130
HDL	1.063–1.210	60	40	>60	<40