



FEPREVA

*Fundación para el Estudio, la Prevención y el Tratamiento
de la Enfermedad Vasculor Aterosclerótica*

Institución Afiliada a la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires

6° Curso de Capacitación de Posgrado a Distancia Síndrome Metabólico y Riesgo Vasculor

Lípidos y Lipoproteínas Características, Fisiología y Acciones Biológicas

Fernando D. Brites

Bioquímico. Doctor de la Universidad de Buenos Aires. Profesor Adjunto Regular a cargo de la Cátedra Laboratorio Avanzado en Bioquímica Clínica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires. Investigador Independiente de CONICET.

Leonardo A. Gómez Rosso

Bioquímico. Doctor de la Universidad de Buenos Aires. Jefe de Trabajos Prácticos Regular de la Cátedra Laboratorio Avanzado en Bioquímica Clínica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires. Becario Postdoctoral de CONICET.

Tomás Meroño

Bioquímico. Ayudante de 1° de la Cátedra Análisis Clínicos I, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires. Becario CONICET tipo I.

Martín Menafra

Estudiante de Bioquímica y de Medicina. Ayudante de 2° de la Cátedra de Anatomía e Histología Humana, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires.

Laboratorio de Lípidos y Lipoproteínas. Departamento de Bioquímica Clínica. Instituto de Fisiopatología y Bioquímica Clínica. Facultad de Farmacia y Bioquímica. UBA. CONICET.

Objetivos

- Clasificar las lipoproteínas.
- Conocer las características de las principales lipoproteínas.
- Interpretar el metabolismo de las lipoproteínas conociendo las enzimas, proteínas transportadoras y receptores que intervienen en el mismo.
- Integrar el metabolismo lipoproteico por medio de la descripción de los ciclos exógeno y endógeno.

Contenidos

Generalidades de Lípidos y Lipoproteínas	3
Clasificación de las lipoproteínas según la densidad.....	3
Clasificación de las lipoproteínas según la movilidad electroforética	5
Clasificación de las lipoproteínas según el tamaño	6
Clasificación de las lipoproteínas según el contenido apolipoproteico	6
Características de las Principales Lipoproteínas	8
Quilomicrones.....	8
Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)	9
Lipoproteínas de densidad intermedia (IDL).....	9
Lipoproteínas de baja densidad (LDL)	9
Lipoproteínas de alta densidad (HDL)	9
Enzimas que Intervienen en el Metabolismo Lipoproteico	10
Lipoproteína lipasa (EC 3.1.1.34)	10
Lipasa hepática (EC 3.1.1.3)	11
Lipasa endotelial	11
Lecitina:colesterol acil transferasa (EC 2.3.1.43).....	12
Proteínas Transportadoras de Lípidos	12
Proteína transportadora de colesterol esterificado (CETP).....	12
Proteína de transferencia de fosfolípidos (PLTP).....	13
Receptores de Lipoproteínas	13
Receptor B:E o LDL.....	13
Receptor E.....	14
Receptor Scavenger	14
Transportadores Celulares de Lípidos	15
ABCAI	15
ABCGI	15
Integración del Metabolismo de los Lípidos y las Lipoproteínas	16
Metabolismo de los Lípidos Dietarios	16
Ensamble y Secreción de los Quilomicrones	17
Metabolismo de los Quilomicrones	18
Síntesis, Secreción y Metabolismo de las Lipoproteínas con Apo B100	19
Síntesis, Secreción y Metabolismo de las Lipoproteínas con Apo A.....	21
Bibliografía	26

Generalidades de Lípidos y Lipoproteínas

Los lípidos, por su carácter hidrofóbico, no se encuentran circulando libres en el plasma, sino que se unen a proteínas, conformando complejos macromoleculares solubles denominados lipoproteínas. Las lipoproteínas transportan todos los lípidos que circulan en el plasma: colesterol libre y esterificado, triglicéridos y fosfolípidos. Sólo una pequeña proporción de los ácidos grasos forman parte de las lipoproteínas, ya que la mayoría de ellos circulan unidos a la albúmina. Los lípidos no polares, como el colesterol esterificado y los triglicéridos, conforman el núcleo hidrofóbico de la estructura lipoproteica, mientras que la superficie hidrofílica está compuesta por grupos lipídicos más polares, como el colesterol libre y los fosfolípidos, ambos intercalados con moléculas proteicas, lo cual permite la solubilidad de los complejos.

La fracción proteica de las lipoproteínas está integrada por diferentes polipéptidos específicos denominados apoproteínas, que se designan con las letras y números: A-I, A-II, A-IV, A-V, B₄₈, B₁₀₀, C-I, C-II, C-III, D, E, etc. En un comienzo, se consideraba que las únicas funciones de las apoproteínas se relacionaban con la conformación de la estructura de las lipoproteínas y el transporte de los lípidos. Posteriormente, se comprobó que las apoproteínas intervenían activamente en el metabolismo de las lipoproteínas.

Asociadas a las lipoproteínas existen, además, enzimas y proteínas transportadoras de lípidos, que intervienen en su transformación a lo largo del metabolismo lipídico y en el cumplimiento de sus diferentes actividades fisiológicas.



La nomenclatura más utilizada para las lipoproteínas se basa en la separación por ultracentrifugación a diferentes densidades, características para cada familia lipoproteica. Las variaciones en la densidad de estas partículas están determinadas por su composición relativa en lípidos y proteínas. Las lipoproteínas también pueden separarse por sus diferencias de tamaño, movilidad electroforética y composición apoproteica. Las principales lipoproteínas son:

- Quilomicrones
- Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)
- Lipoproteínas de densidad intermedia (IDL)
- Lipoproteínas de baja densidad (LDL)
- Lipoproteína a [Lp(a)]
- Lipoproteínas de alta densidad (HDL)

A su vez, cada una de estas familias lipoproteicas son heterogéneas y se componen de distintas subfracciones que surgen por diferencias en composición y, consecuentemente, en su tamaño y densidad, las cuales poseen diferentes roles con respecto a la aterogénesis.

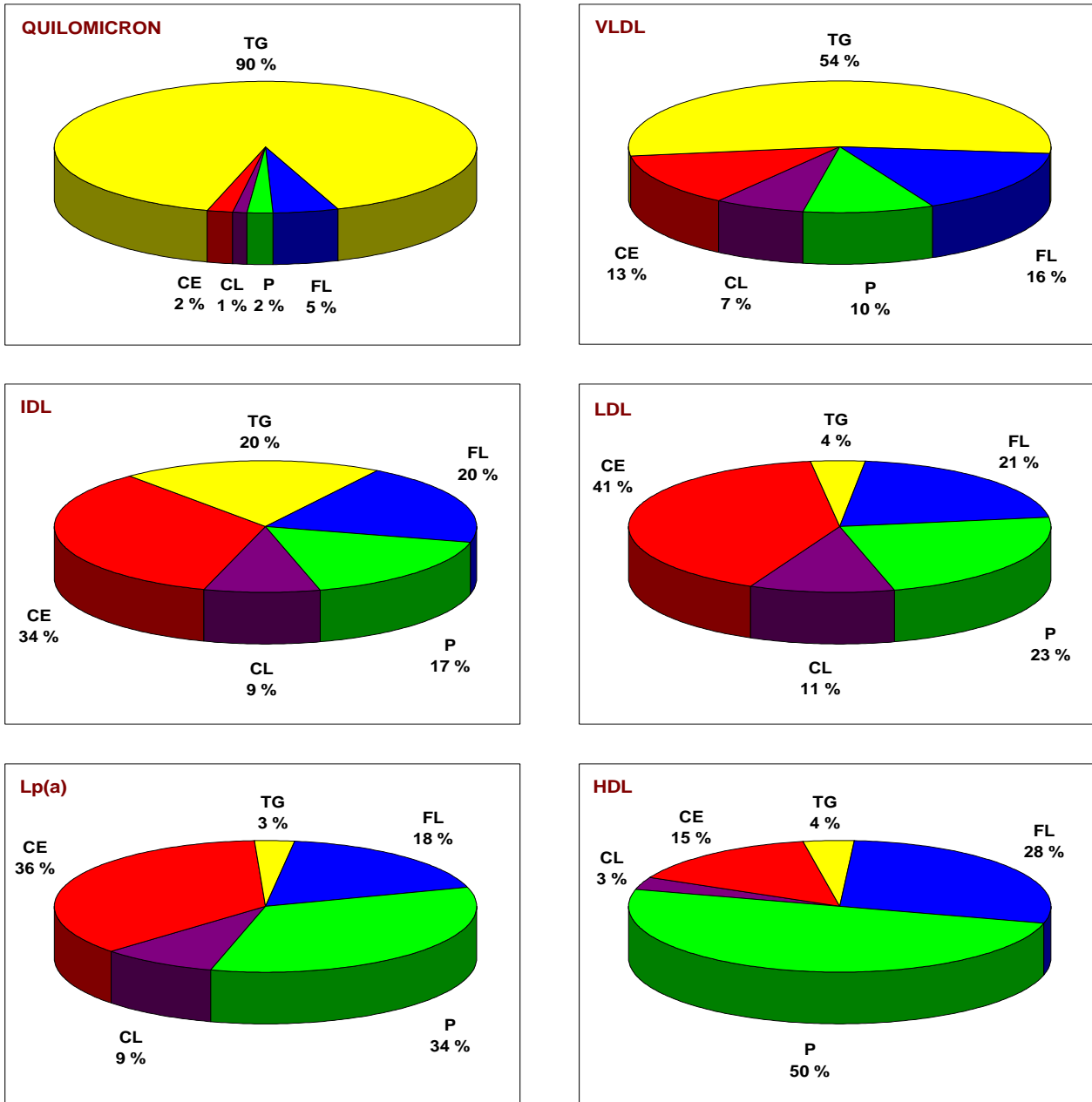
Clasificación de las lipoproteínas según la densidad

Las lipoproteínas se diferencian entre sí por exhibir distintas proporciones de lípidos y apoproteínas, lo cual les confiere distinta densidad de flotación. En la Figura 1, se observan las principales lipoproteínas con su composición química.

Tradicionalmente, esta clasificación ha sido la más empleada. El método de ultracentrifugación permite entonces separar a las lipoproteínas según su densidad hidratada. Las densidades de flotación correspondientes a cada fracción lipoproteica se observan en la Tabla 1.

Entre las lipoproteínas antes mencionadas, se incluye a la Lp(a), aunque su nombre responde a la clasificación según el contenido apolipoproteico. Las lipoproteínas más ricas en la fracción lipídica son las menos densas, mientras que aquellas con mayor proporción de apoproteínas son las más densas. A su vez, el tamaño de las lipoproteínas varía inversamente con la densidad de flotación.

Figura 1
Composición química porcentual de las principales lipoproteínas



VLDL, Lipoproteína de muy baja densidad; IDL, Lipoproteína de densidad intermedia; LDL, Lipoproteína de baja densidad; Lp(a), Lipoproteína con apo (a); HDL, Lipoproteína de alta densidad; TG, Triglicéridos; FL, Fosfolípidos; P, Proteínas; CL, Colesterol libre; CE, Colesterol esterificado

Tabla 1
Características principales de las lipoproteínas

Lipoproteína	Densidad (g/ml)	Movilidad electroforética	Peso molecular (10^6 Da)	Tamaño (nm)	Lípido mayoritario	Apolipoproteínas Principales*
Quilomicrón	<0,95	Origen	>150	100-1000	TG	B ₄₈ , A-I, A-II, A-IV, A-V, C-I, C-II, C-III, E*
VLDL	0,95-1,006	pre- β (α_2)	5-130	30-100	TG	B ₁₀₀ , A-V, C-I, C-II, C-III, E
IDL	1,006-1,019	β	4	25-30	TG / COL	B ₁₀₀ , E
LDL	1,019-1,063	β	3	20	COL	B ₁₀₀
HDL	1,063-1,210	α (α_1)	0,3	8-12	FL	A-I, A-II, A-IV, A-V, C-I, C-II, C-III, E
Lp(a)	1,055-1,120	pre- β_1	5,5	25	COL	(a), B ₁₀₀

TG, Triglicéridos; COL, Colesterol; FL, Fosfolípidos.

*La composición apolipoproteica varía según el grado de maduración de la lipoproteína y de la subespecie específica.

Clasificación de las lipoproteínas según la movilidad electroforética



Las diferencias en la composición lipídica y apolipoproteica confieren a las lipoproteínas distinta carga eléctrica, lo cual permite su separación por electroforesis (Figura 2). El soporte de elección para la separación de las principales fracciones lipoproteicas es el gel de agarosa. Debido a su elevado tamaño los quilomicrones no migran y permanecen en el punto de siembra. Las VLDL migran en posición de α_2 globulinas (pre β). Las IDL y LDL se ubican en posición de β globulinas. No obstante, en un individuo normolipémico, la contribución principal a esta banda está dada por la LDL. Por su lado, la mayor parte de las HDL migra en posición de α_1 globulinas, pero como se verá más adelante, existen subfracciones de HDL con movilidad pre β . La Lp(a) se encuentra entre las posiciones pre β y β . Esta lipoproteína recibe también el nombre de pre β sumergida, dado que su densidad es mayor que la correspondiente a la VLDL (pre β), y para que la misma pueda ser visualizada en una electroforesis en gel de agarosa, su concentración debe estar elevada.



Actividades

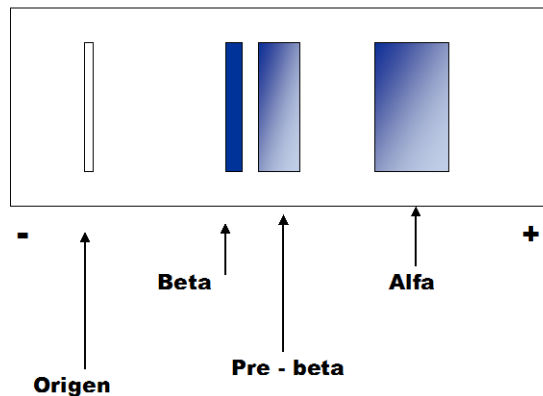
- Ordene las lipoproteínas de acuerdo a su mayor a menor contenido proporcional en triglicéridos
 - Lpa
 - VLDL
 - HDL
 - IDL
 - LDL
 - Quilomicrones

- a) VI- IV- III-V-II
- b) V- III- I- IV- II- VI
- c) III- V- IV-VI- I
- d) VI- II- IV- III- V- I
- e) III- V- I- II- VI

2. ¿Cuál es la lipoproteína más rica en colesterol (tanto libre como esterificado)?

- a) Lpa
- b) VLDL
- c) HDL
- d) IDL
- e) LDL
- f) Quilomicrones

Figura 2
Migración electroforética de las lipoproteínas sobre gel de agarosa



Clasificación de las lipoproteínas según el tamaño

El tamaño de las lipoproteínas varía en sentido inverso a la densidad. De esta manera, los quilomicrones constituyen las partículas más grandes y las HDL representan las lipoproteínas más chicas. La electroforesis en geles reticulados, en los cuales el tamaño del poro disminuye a partir del sitio de siembra, permite separar las lipoproteínas de acuerdo al tamaño de las mismas. De manera similar, el aislamiento de las distintas subfracciones lipoproteicas requiere en general de geles de poliacrilamida en gradiente de concentración.

Clasificación de las lipoproteínas según el contenido apolipoproteico

Las clasificaciones precedentes consideran únicamente las propiedades físicas de las lipoproteínas como criterio de distinción. Existe la posibilidad de emplear también la nomenclatura que define a las lipoproteínas según su composición apolipoproteica. En esta clasificación se destaca la presencia de las diferentes apolipoproteínas, las cuales representan la parte biológicamente más activa de las lipoproteínas (Tabla 2). De hecho, las apolipoproteínas cumplen un rol estructural, actúan como cofactores enzimáticos y además posibilitan el reconocimiento de las lipoproteínas por receptores específicos.

Tabla 2
Características de las principales Apolipoproteínas

<i>Apoproteínas</i>	<i>Lipoproteína principal</i>	<i>Origen</i>	<i>Masa (kDa)</i>	<i>Concentración (g/L)</i>	<i>Función</i>
<i>A-I</i>	HDL	Hígado Intestino	28,5	0,80-1,50	<ul style="list-style-type: none"> • Interviene en la estructura • Activa la LCAT • Se une al receptor de HDL • Estimula el transporte inverso del colesterol
<i>A-II</i>	HDL	Hígado	17	0,30-0,60	<ul style="list-style-type: none"> • Interviene en la estructura • Modula la actividad de la LCAT
<i>A-IV</i>	Quilomicrón HDL	Intestino	46	0,10-0,30	<ul style="list-style-type: none"> • Activa la LCAT • Estimula el transporte inverso del colesterol • Actúa en SNC como anorexígeno • Facilita la formación y secreción del QM
<i>A-V</i>	Quilomicrón, VLDL, HDL	Hígado	39	1,5.10 ⁻⁸	<ul style="list-style-type: none"> • Facilita la interacción del quilomicrón y de la VLDL con la LPL • Favorece la captación hepática de remanentes
<i>B₁₀₀</i>	VLDL, IDL LDL, Lp(a)	Hígado	550	0,60-1,20	<ul style="list-style-type: none"> • Interviene en la estructura • Se une al receptor B:E
<i>B₄₈</i>	Quilomicrón	Intestino	265	<0,05	<ul style="list-style-type: none"> • Interviene en la estructura
<i>C-I</i>	Quilomicrón HDL	Hígado	6,5	0,05-0,08	<ul style="list-style-type: none"> • Activa la LCAT • Inhibe la captación hepática de las lipoproteínas ricas en triglicéridos y sus remanentes
<i>C-II</i>	Quilomicrón VLDL, HDL	Hígado	8,8	0,03-0,07	<ul style="list-style-type: none"> • Activa la LPL • Inhibe la captación hepática de las lipoproteínas ricas en triglicéridos y sus remanentes
<i>C-III</i>	Quilomicrón VLDL HDL	Hígado	8,9	0,02-0,06	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibe la LPL • Inhibe la captación hepática de las lipoproteínas ricas en triglicéridos y sus remanentes • Regula la unión de las lipoproteínas al receptor B:E
<i>E</i>	Quilomicrón VLDL, IDL, HDL	Ubicuo	34	0,01-0,06	<ul style="list-style-type: none"> • Se une a receptores B:E y E • Estimula el transporte inverso del colesterol
<i>(a)</i>	Lp(a)	Hígado	300-700	0-1,20	<ul style="list-style-type: none"> • Interacciona con el sistema fibrinolítico

VLDL, Lipoproteína de muy baja densidad; IDL, Lipoproteína de densidad intermedia; LDL, Lipoproteína de baja densidad; HDL, Lipoproteína de alta densidad; VHDL, Lipoproteína de muy alta densidad; Lp, partícula lipoproteica; LCAT, Lecitina:colesterol aciltransferasa; LPL, lipoproteína lipasa.

Las apoproteínas más estudiadas en relación con la enfermedad cardiovascular son las apoproteínas A-I, principal constituyente proteico de las HDL y la apoproteína B₁₀₀. Esta última es prácticamente toda la apoproteína de las LDL. Estudios recientes han demostrado que la concentración plasmática de apo B₁₀₀ y la relación apo B₁₀₀ / apo A-I poseerían elevado valor pronóstico de enfermedad cardiovascular.

Además de la apo B₁₀₀, existe otra apo B, denominada apo B₄₈, de síntesis intestinal, que compone a los quilomicrones. El peso molecular de la apo B₄₈ es de 265 kDa, mientras que el de la apo B₁₀₀ es de 550 kDa. La síntesis de apo B está regulada por “splicing alternativo”. En el intestino, existe un codón de terminación que determina la formación de la apo B₄₈, de menor peso molecular que la apo B₁₀₀ sintetizada en el hígado a partir del mismo gen.



Es importante destacar que, mediante el extenso desarrollo de las técnicas inmunológicas, se ha demostrado que cada clase de lipoproteínas, separadas por ultracentrifugación, encubre una mezcla heterogénea de partículas de igual densidad pero distinta composición apolipoproteica.

Empleando este criterio que se debe a Petar Alaupovic, se pueden distinguir dos tipos de partículas lipoproteicas: las simples, con una única apolipoproteína, y las complejas, con dos apolipoproteínas por lo menos. Según esta nomenclatura, las partículas lipoproteicas deben ser designadas nombrando a todas las apolipoproteínas contenidas. A continuación se muestran ejemplos de diferentes partículas lipoproteicas: LpA-I, LpA-I:C-III:E, LpA-I:A-II, LpB, LpB:E, LpB:C-III, LpB:C-III:E, LpB:C-I:C-II:C-III:E, etc.

Si bien este método de clasificación de las lipoproteínas proporciona importante información, en ciertos casos su utilización puede resultar compleja. Por este motivo, se suele simplificar la designación de las lipoproteínas, nombrando solamente a las apoproteínas mayoritarias. De esta manera, surgen dos grandes familias de partículas lipoproteicas: aquellas que contienen apo A, LpA, y las que contienen apo B, LpB.

Distintos trabajos han sugerido que la utilización del concepto de partículas lipoproteicas permite avanzar en el conocimiento del metabolismo de las lipoproteínas, así como en la predicción del riesgo de padecer enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

La partícula Lp(a) es en efecto una partícula de tipo LpB:(a). La diferencia entre esta partícula lipoproteica y las restantes es que en este caso la unión entre la apo B₁₀₀ y la apo (a) es de tipo covalente.

Características de las Principales Lipoproteínas

Quilomicrones

Se sintetizan en el intestino. Son las lipoproteínas más grandes, con un diámetro superior a los 100 nm. En la ultracentrifugación, flotan a una densidad menor de 0,95 g/ml. En la electroforesis en gel de agarosa, permanecen en el origen. El 90 por ciento de su contenido son triglicéridos dietarios, el resto colesterol y fosfolípidos. El contenido apoproteico del quilomicron naciente o recién sintetizado consiste en apo B-48, A-I, A-II, A-IV y A-V. Ya en la circulación, el quilomicron recibe apo C-I, C-II, C-III y E de las HDL, y pierde parte de las apo A. En ausencia de apo B₄₈, la síntesis de quilomicrones no se produce, generándose el síndrome de malabsorción conocido como abetalipoproteinemia.

En condiciones normales no persisten quilomicrones en el plasma después de un ayuno de 12 horas. Poseen la función de transportar los lípidos dietarios hacia el hígado, previamente distribuyendo ácidos grasos libres entre los tejidos que los requieren como ser el tejido adiposo, el músculo cardíaco y el músculo esquelético.

Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)

Son sintetizadas y secretadas por el hígado. Tienen un diámetro variable de 30 a 100 nm. Por ultracentrifugación, pueden separarse en el rango de densidades de 0,95 a 1,006 g/ml y en la electroforesis tienen movilidad de pre-beta o alfa-2-globulinas.

La porción lipídica de estas lipoproteínas contiene 60 % de triglicéridos, 20 % de colesterol y el resto son fosfolípidos. Sus constituyentes apoproteicos son la apo B₁₀₀, A-V, C-I, C-II, C-III y E. Cabe destacar que existe un solo mol de apo B₁₀₀ por mol de VLDL.

La VLDL tiene la función de transportar los triglicéridos de síntesis endógena, que son secretados a la circulación, impidiendo así la esteatosis hepática, además de redistribuir ácidos grasos a diferentes tejidos que los requieran.

Lipoproteínas de densidad intermedia (IDL)

Son el producto del catabolismo parcial de las VLDL. Estas lipoproteínas son más pequeñas que sus precursoras (25 a 30 nm), tienen una densidad comprendida entre 1,006 y 1,019 g/ml y su movilidad electroforética coincide con las beta globulinas. Las IDL tienen aproximadamente igual proporción de colesterol y triglicéridos. Su contenido apoproteico consiste en apo B₁₀₀ y E.

Por cada molécula de VLDL que se degrada, se produce una de IDL. Existe una transferencia total de la apo B₁₀₀ de la VLDL a la IDL, mientras que se van perdiendo las apoproteínas C y en menor grado la E, a la vez que se hidrolizan los triglicéridos por acción enzimática. En estado postprandial aumenta progresivamente la concentración de la IDL en el plasma, alcanzando su pico máximo a las seis horas después de la ingesta.

La IDL continúa perdiendo sus triglicéridos por acción enzimática y su apo E hasta convertirse finalmente en LDL.

Lipoproteínas de baja densidad (LDL)

La degradación final de la IDL en el plasma, origina una lipoproteína más pequeña (aproximadamente 20 nm), muy rica en colesterol esterificado, con un contenido apoproteico exclusivo de apo B₁₀₀ proveniente de la IDL que es su precursora. Estas lipoproteínas flotan en un rango de densidades de 1,019 a 1,063 g/ml y poseen una movilidad electroforética de beta globulinas.

Las LDL distribuyen colesterol a los tejidos que lo requieren, para la reposición de sus componentes de membranas celulares o para la síntesis de hormonas esteroideas, y, en condiciones normales, conducen parte del exceso de colesterol de regreso al hígado. Cabe destacar la participación de esta lipoproteína en la regulación de la biosíntesis del colesterol a través de su unión a receptores específicos, como se verá más adelante.



Las LDL pueden presentar modificaciones de origen genético o como consecuencia de alteraciones del medio. Estas lipoproteínas modificadas poseen mayor capacidad aterogénica que las nativas.

Lipoproteínas de alta densidad (HDL)

Por ultracentrifugación, se pueden separar en el rango de densidades de 1,063 a 1,210 g/ml. Migran con movilidad de alfa-1-globulinas en la electroforesis y tienen un diámetro de 8 a 12 nm. Prácticamente, el 50 % de la partícula son apoproteínas, las principales son A-I y A-II, aunque también pueden transportar apo A-V, C-I, C-II, C-III y algunas HDL también apo E. Alrededor del 20 % es colesterol, casi el 60 % son fosfolípidos y el resto son escasos triglicéridos.

La función más conocida de las HDL es vehicular el colesterol, desde los tejidos periféricos hacia el hígado, para su reciclaje o catabolismo a ácidos biliares. Este proceso se denomina transporte inverso del colesterol. Además, las HDL poseen otras propiedades ateroprotectoras, como son: a) inhibición de la oxidación de LDL, b) inhibición de la síntesis y expresión de moléculas de adhesión endoteliales, c) inhibición de la apoptosis de células endoteliales, d) capacidad antiinflamatoria, etc.

Las lipoproteínas de alta densidad tienen diferentes orígenes: pueden provenir de la síntesis hepática, intestinal o resultar del catabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos (Quilomicrones y/o VLDL) en la circulación plasmática. Las HDL recién sintetizadas o nacientes son discoidales y se las conoce como pre-beta HDL, denominación que surge de la electroforesis bidimensional utilizada para su detección. Estas partículas nacientes migran en posición pre- β , mientras que el resto de las HDL migran en posición α . Las pre- β HDL están constituidas por apo A-I, fosfolípidos y colesterol libre. En el plasma estas partículas maduran adquiriendo forma esférica (HDL₃ y HDL₂).

Pueden distinguirse por lo menos dos subfracciones de HDL: HDL₂ y HDL₃ que varían en su densidad, tamaño y composición. Las HDL₂ (d= 1,063 a 1,120 g/ml) tienen mayor tamaño y son más ricas en fosfolípidos y colesterol que las HDL₃ (d= 1,120 a 1,210 g/ml). El nivel de la HDL₂ está influenciado por variables fisiológicas como las hormonas sexuales, insulina, ejercicio físico y dieta, a diferencia de la HDL₃ cuyo nivel depende directamente de la síntesis y secreción hepática o intestinal. A su vez, las HDL₂ y HDL₃ pueden ser subfraccionadas, destacándose la alta capacidad antiaterogénica de las partículas más pequeñas y más densas HDL_{3c}.

Existe otra subfracción menos densa y más rica en colesterol denominada HDL₁ o HDL_c o apoE-HDL, dado que es la fracción de HDL que contiene apo E. Su formación es inducida por dietas ricas en colesterol y grasas saturadas y respondería a una mayor necesidad de conducir el exceso de colesterol hacia el hígado.



Actividades

3. El nivel de las partículas de colesterol HDL₃ depende de:
- Hormonas sexuales
 - Insulina
 - Ejercicio físico
 - Dieta
 - Síntesis y secreción hepática o intestinal

Enzimas que Intervienen en el Metabolismo Lipoproteico

Estas son la lipoproteína lipasa (LPL), la lipasa hepática o triglicérido-hidrolasa hepática (LH), la lipasa endotelial (LE) y la lecitina:colesterol acil transferasa (LCAT).

Lipoproteína lipasa (EC 3.1.1.34)

Es la enzima responsable de la hidrólisis de los triglicéridos de los quilomicrones y de las VLDL, produciendo así quilomicrones remanentes e IDL, respectivamente. Actúa entonces como triglicérido-hidrolasa y, además, puede comportarse como fosfolipasa.

Esta enzima se localiza en la superficie de las células endoteliales de los capilares del tejido adiposo y muscular esquelético y cardíaco. Se encuentra unida al heparán sulfato del endotelio del cual

puede liberarse por la inyección de heparina. En el plasma post-heparínico, puede determinarse la actividad total de la LPL proveniente de diferentes tejidos teniendo la precaución de inhibir la lipasa hepática, que también se libera por acción de la heparina. Es activada por apo C-II e inhibida por apo C-III. La deficiencia congénita de apo C-II produce hiperquilomicronemia y aumento de VLDL, lo que prueba la inactividad de la enzima. Adicionalmente, la LPL al unirse a los quilomicrones y VLDL facilita la interacción de estas lipoproteínas con los receptores hepáticos, de este modo favoreciendo la depuración de las lipoproteínas remanentes.

Es de notar que la LPL se encuentra regulada a nivel transcripcional, post transcripcional, traduccional y post traduccional. En estos aspectos, se siguen estudiando nuevas moléculas como la proteína ligadora de HDL anclada por glicosilfosfatidilinositol (GPIHBP1), que está involucrada en el transporte intracelular de la LPL y la apo D, la cual actúa como activador de la LPL. A su vez, cabe destacar la importancia de los diversos orígenes de la LPL en relación con su actividad biológica. Si bien las enzimas provenientes de diferentes fuentes son inhibidas por los mismos anticuerpos anti-LPL, su actividad no es regulada de la misma manera por ciertas hormonas, en especial la insulina. Estudios *in vivo* e *in vitro* demuestran una correlación positiva entre la actividad de la LPL del tejido adiposo y la insulinemia. Por otro lado, la insulina transforma la forma inactiva de pro-LPL a LPL activa y aumenta la secreción de la enzima a sus sitios de acción en el endotelio capilar del tejido adiposo. En cambio, la LPL del músculo cardíaco y del músculo esquelético no es regulada por la insulina.



Actividades

4. Marque en qué tejido la LPL es regulada por la insulina
- Músculo cardíaco
 - Músculo esquelético
 - Endotelio capilar del tejido adiposo
 - Célula endotelial hepática
 - Célula alfa pancreática

Lipasa hepática (EC 3.1.1.3)

Actúa a continuación de la LPL hidrolizando los triglicéridos de las IDL. También tiene actividad fosfolipasa. Esta enzima se sintetiza en las células parenquimatosas del hígado.

Al igual que la LPL, también se libera por inyección de heparina. En contraste con la LPL, no requiere apo C-II como activador. La inyección de anticuerpos anti-LH produce acumulación de IDL en el plasma. Esto prueba la intervención de la enzima en el catabolismo hepático de la IDL. La LH, al igual que la LPL, se encuentra bajo regulación hormonal, principalmente de la insulina. En la diabetes hipoinsulinémica, la actividad de la LH está disminuida, mientras que en la diabetes tipo 2 suele encontrarse aumentada.

Existe también una relación inversa entre el nivel de HDL, en especial la subfracción de HDL₂, y la actividad de la enzima, lo que sugiere la intervención de esta lipasa, con actividad fosfolipasa, en el catabolismo hepático de HDL₂.

Lipasa endotelial

Es una enzima cuya síntesis ocurre en células endoteliales de vasos que irrigan hígado, pulmón, riñón y placenta, aunque no de músculo esquelético. A diferencia de la LPL y de la LH, esta enzima posee mayor actividad fosfolipasa que triglicérido-hidrolasa, y su sustrato preferencial son las HDL, por lo que cumple un rol en el metabolismo de estas lipoproteínas. La lipasa endotelial hidroliza los fosfolípidos de las HDL maduras dando a lugar a la formación de HDL pequeñas y discoidales. Adicionalmente, se ha sugerido que la lipasa endotelial podría retrasar la lipidación de la apo A-I, uno de los primeros pasos en la formación de las HDL, por lo que se postula al aumento de la actividad de la lipasa endotelial como un factor de riesgo de aterosclerosis.

En apoyo a este postulado, diversos estudios demostraron que la actividad de la lipasa endotelial aumenta en respuesta a la inflamación, hecho que coincide con la observación de que muchas patologías inflamatorias se encuentran comúnmente asociadas a disminución de los niveles de C-HDL. Asimismo, pacientes con síndrome metabólico, el cual es considerado como una condición asociada a un estado inflamatorio crónico, presentan mayor actividad de lipasa endotelial en comparación a sujetos control. A su vez, y en coherencia con estos estudios, se observó una correlación significativa entre variantes genéticas que disminuyen la actividad de la lipasa endotelial con altas concentraciones séricas de C-HDL. Por lo tanto, en la actualidad, se encuentra en estudio la posibilidad de utilizar inhibidores de esta lipasa como estrategia terapéutica para aumentar los niveles séricos de C-HDL.

Lecitina:colesterol acil transferasa (EC 2.3.1.43)

Es una enzima de síntesis hepática que circula en el plasma. Es la responsable de la esterificación del colesterol circulante en el organismo. Actúa transfiriendo ácidos grasos de la posición 2 de la lecitina al colesterol libre, resultando la formación de lisolecitina y colesterol esterificado.

La LCAT se encuentra en el plasma asociada a las HDL. La apo A-I de estas lipoproteínas es el activador específico de la enzima. La apo E también activa la LCAT, pero no con tanta eficiencia como la apo A-I. La diferencia entre apo E y A-I reside en la estructura terciaria de la apo A-I, que aumenta la afinidad de ésta por la enzima. Los cambios en la estructura o en la secuencia de aminoácidos, reducen marcadamente la eficiencia de apo A-I como activador.

En los pacientes con deficiencia de apo A-I está reducida la actividad de la enzima y los niveles de colesterol esterificado disminuyen un 40 %. Este déficit se compensa, en parte, mediante la capacidad activadora de la apo E, e incluso de la apo A-IV.

Todo el colesterol esterificado que contienen las HDL, VLDL y LDL se esterifica por acción de la LCAT. Una vez que actúa la enzima esterificando el colesterol libre de las HDL, éste es transferido a las otras lipoproteínas, por medio de una proteína transportadora de colesterol esterificado (CETP). Se considera que el conjunto LCAT-apo A-I-CETP es el complejo esterificante y de transferencia del colesterol plasmático. Este proceso contribuye al transporte inverso del colesterol. Adicionalmente, la LCAT podría estar involucrada en la actividad antioxidante de las HDL ya que algunos estudios evidenciaron que la LCAT posee la capacidad no solo de neutralizar a los radicales libres formados durante la oxidación de las LDL, sino también de esterificar los ácidos grasos oxidados para su posterior neutralización por otras proteínas asociadas a las HDL.

La actividad de la LCAT esterificando el colesterol libre de las HDL es denominada actividad α -LCAT, aunque también existiría una actividad β -LCAT sobre las lipoproteínas con apo B que en condiciones fisiológicas es prácticamente despreciable.

Proteínas Transportadoras de Lípidos

Existen proteínas no ligadas estructuralmente a las lipoproteínas, pero que intervienen en el transporte de moléculas de lípidos entre una lipoproteína y otra, contribuyendo al remodelamiento intravascular de las lipoproteínas. Son las proteínas transportadoras de colesterol esterificado, triglicéridos y fosfolípidos.

Proteína transportadora de colesterol esterificado (CETP)

La CETP es sintetizada por el hígado y el tejido adiposo. Transporta colesterol esterificado desde las HDL hacia las lipoproteínas con apo B, así como triglicéridos en sentido opuesto. De esta manera, promueve la acumulación de ésteres de colesterol en lipoproteínas que contienen apo B, las cuales, a su vez, son rápidamente clarificadas contribuyendo así a la remoción hepática de ésteres de colesterol. La CETP también se relacionaría directamente con el proceso aterogénico causando la

transferencia de ésteres de colesterol plasmático a partículas que depositarán este colesterol en los tejidos (VLDL pequeñas, IDL y LDL). Por otro lado, la CETP posee la capacidad de intercambiar colesterol esterificado por triglicéridos entre las distintas lipoproteínas con apo B y, entre otras acciones, contribuyen a la formación de las LDL pequeñas y densas, subfracción de LDL con elevado potencial aterogénico. Las especies con alta actividad de CETP (conejos, humanos, monos) desarrollan aterosclerosis. En cambio los roedores, con baja o nula actividad de CETP, son más resistentes al depósito de colesterol en las arterias.

Pacientes con deficiencia de CETP, estudiados como modelo metabólico para aclarar la función fisiológica de esta proteína, acumulan partículas de HDL que se enriquecen en colesterol y en apo E, denominadas "HDL_c-like".

Actualmente, el modelo de animales transgénicos que sobre expresan CETP confirma el rol de CETP antes mencionado. La inhibición farmacológica de esta proteína de transporte es considerada un objetivo terapéutico de interés con la finalidad de incrementar los niveles plasmáticos de C-HDL.

Proteína de transferencia de fosfolípidos (PLTP)

La PLTP permite el intercambio de fosfolípidos principalmente entre las VLDL y las HDL y entre partículas de HDL. Es sintetizada por la placenta, el hígado, el pulmón, el páncreas y el tejido adiposo y se halla vinculada al metabolismo tanto de las lipoproteínas con apo A como al de las lipoproteínas con apo B. En las lipoproteínas con apo A, la PLTP participa en el remodelamiento plasmático de las HDL de manera tal que HDL₃, pequeñas, son depletadas de fosfolípidos para formar partículas pre β ₁-HDL, altamente eficientes en promover el eflujo del colesterol celular, (ver transporte inverso del colesterol) y, por otro lado, se favorece la aparición de HDL₂, grandes. Este rol de la PLTP sobre las HDL sugiere un efecto promotor sobre el transporte inverso del colesterol. Sin embargo, recientemente se demostró que la PLTP posee dos funciones claramente aterogénicas. A la vez que aumentaría la producción de lipoproteínas con apo B por el hígado, al participar en el ensamble de las VLDL nacientes, reduce los niveles de antioxidantes de las mismas. Por lo tanto, esta última función de la PLTP explica la asociación entre mayor riesgo cardiometabólico y la alta actividad de PLTP observado en distintos estudios clínicos.

Si bien, los últimos estudios apoyan el rol proaterogénico de la PLTP, si esta enzima favorece o no el desarrollo de enfermedad aterosclerótica aún no ha sido completamente dilucidado.

Receptores de Lipoproteínas

Los receptores involucrados en el metabolismo lipoproteico son proteínas especializadas que reconocen específicamente una o más de las apoproteínas que se encuentran en la superficie de las lipoproteínas. Estos receptores se localizan en las membranas celulares y cumplen un rol fundamental en el metabolismo lipoproteico. Entre los receptores más estudiados se encuentran: receptor B:E o LDL, receptor E, y receptores *scavenger*.

Receptor B:E o LDL

El receptor B:E, también llamado receptor de LDL, es una glicoproteína transmembrana. Tiene un peso molecular aproximado de 160 kDa y está constituido por 839 aminoácidos. Una vez en la superficie celular, los receptores B:E se localizan en regiones recubiertas de clatrina cuyo nombre sería "*fositas cubiertas*". Estos receptores se encuentran en fibroblastos, hepatocitos, células de músculo liso, de corteza adrenal, de ovario y de testículo.



El rol metabólico de los receptores B:E consiste principalmente en la fijación de partículas LDL e IDL, aunque también de HDL ricas en colesterol que poseen apo E. Las distintas lipoproteínas se fijan a este receptor a través de la apo B₁₀₀ y de la apo E, siendo la afinidad por esta última considerablemente mayor que por la apo B₁₀₀.

Una vez que la lipoproteína se ha fijado al receptor, se produce la invaginación de la membrana a nivel de las “*fositas cubiertas*”, formándose así vesículas de endocitosis. En un primer momento, estas vesículas se hallan recubiertas de clatrina, pero rápidamente los complejos lipoproteína-receptor aparecen en vesículas irregulares, desprovistas de clatrina llamadas receptosomas. En esta etapa, los receptores se disocian de las lipoproteínas y son reciclados hacia la membrana celular. Las lipoproteínas son vehiculizadas hacia estructuras multivesiculares que se fusionarán con lisosomas. Los constituyentes de las lipoproteínas son degradados por las hidrolasas ácidas. El colesterol esterificado es hidrolizado por una colesterol-esterasa ácida y entonces, el pool de colesterol libre originado regula distintos procesos fundamentales para la homeostasis celular: a) inhibición de la 3 hidroxil-3 metil glutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa), enzima clave de la síntesis intracelular de colesterol; b) estimulación de la acil coenzima A colesterol acil transferasa (ACAT) que promueve la esterificación del colesterol libre que se depositará en el citoplasma bajo la forma de colesterol esterificado; y c) inhibición de la síntesis de más receptores B:E.

Receptor E

El receptor E, o también conocido como proteína relacionada al receptor de LDL-1 (LRP-1), es una glicoproteína transmembrana que tiene un peso molecular de aproximadamente 600 kDa y está constituido por 4.526 aminoácidos. Se lo encuentra en diversas células animales.



El rol metabólico de los receptores E consiste en la fijación de los remanentes de quilomicrones, IDL y también de HDL ricas en colesterol que poseen apo E. Las distintas lipoproteínas se fijan a este receptor a través de la apo E. No obstante, para lograr la internalización de los remanentes lipoproteicos no solo basta con la interacción receptor-apo E, sino que también es necesario que la lipoproteína se encuentre unida a la LPL e interactúe adecuadamente con los proteoglicanos de la matriz extracelular del hepatocito.

A diferencia del receptor B:E, el receptor E no es regulado por la concentración intracelular de colesterol.

Receptor Scavenger

Los receptores *scavenger* (SR) son diversas proteínas localizadas en la superficie celular. Tradicionalmente, estos receptores han sido involucrados en el reconocimiento de lipoproteínas modificadas y altamente aterogénicas tales como LDL acetiladas, LDL glicosiladas, LDL oxidadas, entre otras. Su presencia en macrófagos es la base de un modelo de aterogénesis altamente difundido. Según este modelo, las LDL ingresan a la pared arterial, sufren modificaciones químicas de su estructura (por ejemplo oxidación) y son entonces captadas por los receptores *scavenger* de los macrófagos. Dado que este proceso no es regulado por la concentración intracelular de colesterol, los lípidos se acumulan progresivamente en los macrófagos, los cuales se convierten así en células espumosas.

En los últimos años, ha sido posible caracterizar una importante variedad de receptores *scavenger* gracias al desarrollo de las técnicas de clonación del cDNA. Cada uno de ellos puede tener diferentes ligandos y, a su vez, un mismo tipo celular es capaz de expresar distintas clases de receptores *scavenger*. Los más estudiados desde la fisiopatología de la aterosclerosis son el CD36 y el receptor símil-lectina para LDL oxidadas (LOX1). El CD36 se expresa en monocitos, macrófagos, células de músculo liso y plaquetas; mientras que el LOX1 inicialmente fue descrito como un receptor *scavenger* específico de células endoteliales, aunque subsecuentemente se identificó también en monocitos, macrófagos, células de músculo liso y plaquetas. Brevemente, la función de estos receptores consiste en mediar la endocitosis de lipoproteínas aterogénicas, particularmente las LDL oxidadas.

Por otro lado, Acton y col. identificaron un receptor perteneciente a la familia de receptores *scavenger* que estaría involucrado en el transporte inverso del colesterol. El mismo fue designado

como receptor *scavenger* clase B tipo I (SRBI). Su presencia fue demostrada en hígado y tejidos esteroideogénicos de ratón (glándula adrenal y ovario) y actuaría como proteína de anclaje para las HDL. Una vez producida la fijación de la lipoproteína al receptor, ésta no sería endocitada sino que habría una captación selectiva del colesterol esterificado transportado por las HDL. De esta manera, en el transporte inverso, el colesterol en exceso que es recogido de los tejidos periféricos por las HDL alcanzaría el hígado a través de este receptor. Además, el receptor SRBI estaría involucrado en el abastecimiento del colesterol esterificado requerido por los tejidos esteroideogénicos. Posteriormente, se comprobó que el receptor SRBI también era capaz de mediar el eflujo de colesterol libre celular hacia partículas HDL esféricas, primer paso del transporte inverso del colesterol.

Por otro lado, se ha atribuido a este grupo de receptores un rol más general, ya que se los ha asociado a procesos de defensa, tanto contra material generado externamente (bacterias y virus) como internamente (material endógeno dañado o senescente).

Transportadores Celulares de Lípidos

Los transportadores celulares de lípidos involucrados en el metabolismo lipoproteico de mayor relevancia son los pertenecientes a la familia de transportadores con un dominio de unión a ATP, propiedad que les permite asociar la hidrólisis del ATP al movimiento de solutos a través de las membranas biológicas. Entre ellos, se encuentran el ATP Binding Cassette clase A tipo I (ABCAI) y el clase G tipo I (ABCGI).

ABCAI

El ABCAI se expresa en hepatocitos, macrófagos y células intestinales. Transporta el colesterol intracelular a la apo A-I que interacciona con este receptor. El modo en que el colesterol es seleccionado para su eflujo por este transportador es aún desconocido, sin embargo se cree que debe existir algún mecanismo mediante el cual sólo se exportan determinados *pools* de colesterol que se encuentran en exceso. Su rol en los primeros pasos de la biogénesis de las HDL se encuentra destacado en los defectos genéticos que afectan la expresión de este transportador y que se asocian a niveles muy bajos de C-HDL.

ABCGI

Esta proteína resultó peculiar debido a que su expresión en células sobrecargadas en colesterol se encontraba muy aumentada. Este transportador, que se expresa principalmente en macrófagos, es de crucial importancia para la aterosclerosis debido a que representa una de las vías por las que se puede eliminar el colesterol de estas células. El ABCGI media el eflujo de colesterol libre hacia las HDL maduras, con lo que se cree que el ABCAI actúa secuencialmente con el ABCGI. Adicionalmente, cumpliría un rol en la formación de vesículas de transporte intracelular, permitiendo la incorporación de colesterol a la membrana vesicular, como en el caso de los gránulos secretorios de insulina en las células β del páncreas.



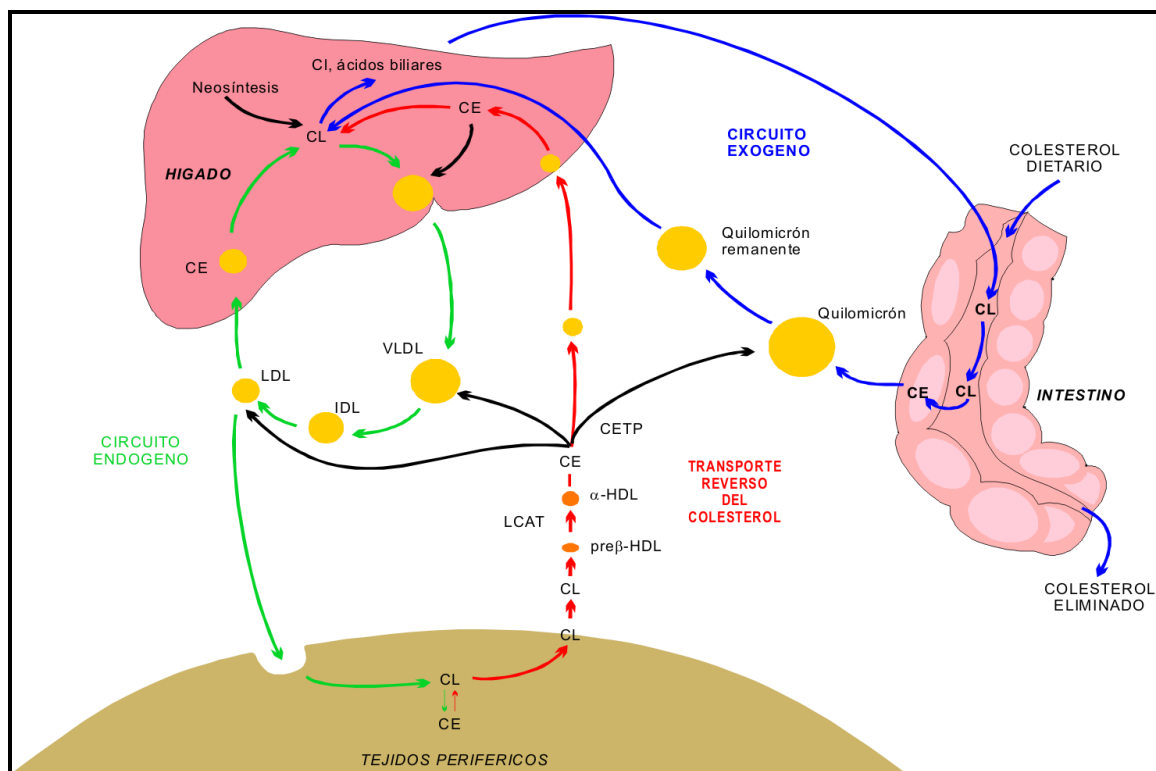
Actividades

5. ¿Cuál de los siguientes receptores **NO** es regulado por la concentración intracelular de colesterol?
- E
 - B:E
 - Scavenger
 - Receptor de LDL
 - a y c son correctas

Integración del Metabolismo de los Lípidos y las Lipoproteínas

El metabolismo de las lipoproteínas es frecuentemente dividido en distintas rutas metabólicas con exclusiva finalidad didáctica, ya que *in vivo* las mismas se encuentran estrechamente vinculadas. La Figura 3 muestra un esquema simplificado del metabolismo lipoproteico.

Figura 3
Vías principales de transporte del colesterol entre el hígado, intestino y demás tejidos periféricos



CL, Colesterol libre; CE, Colesterol esterificado; VLDL, Lipoproteína de muy baja densidad; IDL, Lipoproteína de densidad intermedia; LDL, Lipoproteína de baja densidad; HDL, Lipoproteína de alta densidad; pre β -HDL, Subfracción de las HDL con movilidad electroforética pre β ; LCAT, lecitina:colesterol aciltransferasa; CETP, proteína transportadora de colesterol esterificado.

Metabolismo de los Lípidos Dietarios

Las grasas dietarias se encuentran compuestas en su mayoría por colesterol y triglicéridos. Estos lípidos son hidrolizados y procesados durante su trayecto en el aparato digestivo para ser absorbidos por las células de la mucosa intestinal. Es en los enterocitos que tiene lugar la formación del quilomicrón, el cual media la distribución de estos nutrientes.

Si bien es conocido que el colesterol dietario es uno de los contribuyentes al pool de colesterol circulante de un individuo, solo en los últimos años se ha podido identificar y caracterizar a la proteína involucrada en la absorción intestinal del colesterol la cual fue denominada *Niemann-Pick C1 Like 1* (NPC1L1). Esta proteína es la diana del fármaco hipocolesterolemiante denominado ezetimibe. Como el colesterol total circulante es resultado de la síntesis endógena y la absorción intestinal actualmente se ha recomendado a la inhibición dual como estrategia

hipocolesterolemia en pacientes de alto y muy alto riesgo cardiovascular. Asimismo, los fitoesteroles contenidos en algunos alimentos funcionales actúan a este nivel, bloqueando la absorción intestinal de colesterol. Este colesterol, se empaquetará en el quilomicrón y será transportado al hígado donde se distribuirá a otros tejidos o se utilizará para la síntesis de ácidos biliares.

Por otro lado, los triglicéridos son degradados por la acción concertada de las sales biliares (agentes emulsificadores) y de la lipasa pancreática, principalmente (agente lipolítico). De este modo, se obtienen *sn*-2 monoacilglicéridos y ácidos grasos en la luz del intestino. Si bien aún son desconocidos los mecanismos mediante los cuales estos dos productos ingresan al enterocito, diversas evidencias apuntan a que la absorción de los ácidos grasos y monoacilglicéridos puede darse tanto por difusión (mecanismo de *flip-flop*), como por mecanismos de transporte facilitado a través de proteínas. El CD36 y otras proteínas como la proteína de unión de ácidos grasos -4 (FATP4) facilitarían la captación de los ácidos grasos de cadena larga, los cuales son absorbidos desde la membrana apical y cedidos a la proteína de unión de ácidos grasos (L-FABP). El SR-BI media la toma de colesterol, que, a su vez, requiere del tráfico endosomal de la NPC1L1.

Ensamble y Secreción de los Quilomicrones

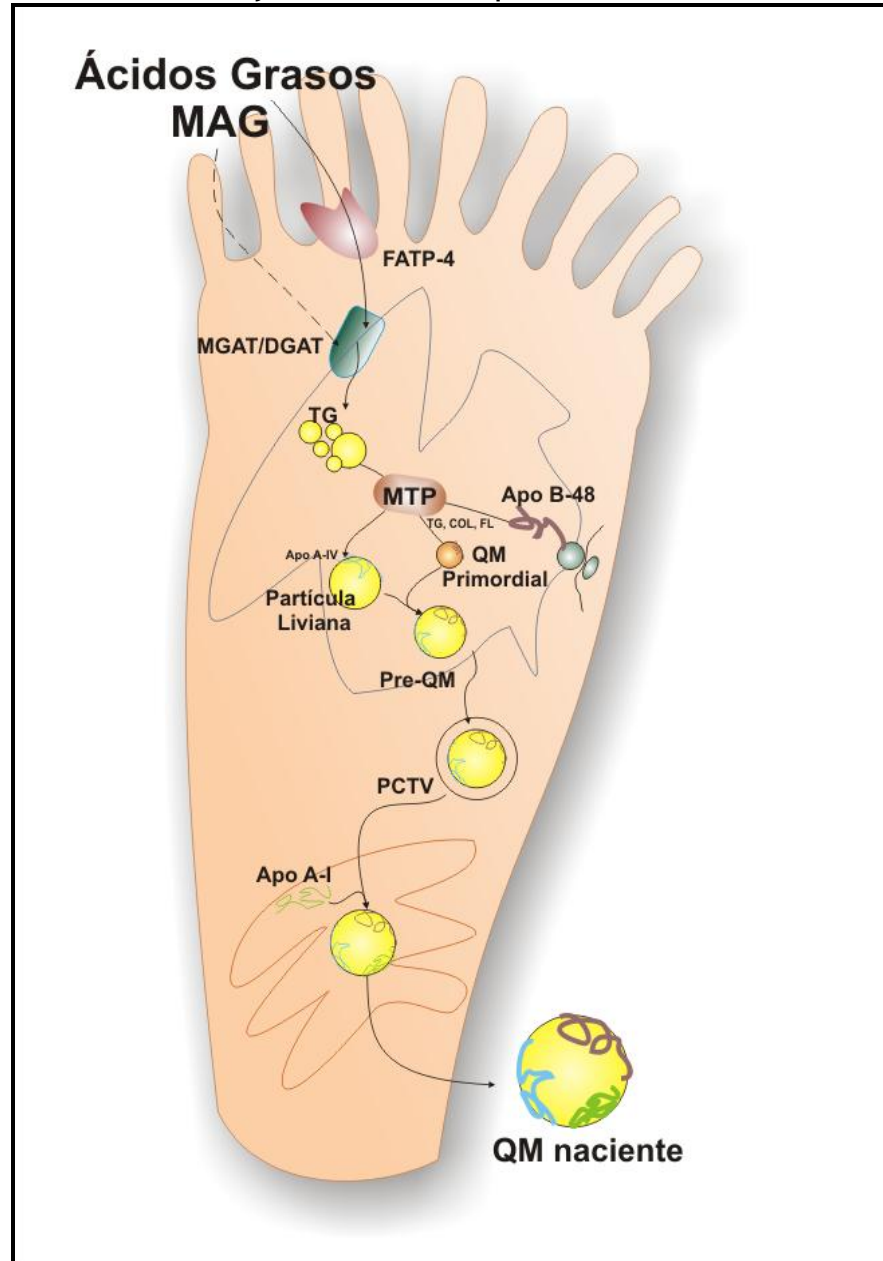
Una vez absorbidos los ácidos grasos y monoacilglicéridos de la dieta, éstos se vuelven a esterificar para formar triglicéridos. El transporte intracelular de los ácidos grasos y los monoacilglicéridos es llevado a cabo por diversas proteínas entre ellas la FATP4. Mayoritariamente, la síntesis de triglicéridos sigue la vía de los monoacilglicéridos bajo catálisis de la acil-CoA:monoacilglicerol aciltransferasa (MGAT) y posterior acilación por la acil-CoA:diaacilglicerol aciltransferasa. Este proceso ocurre en la cara citosólica de las membranas del retículo endoplásmico de las células de la mucosa intestinal. Estos productos lipídicos por acción de la proteína de transferencia microsomal (MTP) se depositan en forma de partículas grandes, livianas y ricas en triglicéridos, las cuales van a ser utilizadas para la formación del prequilomicrón (Figura 4).

Por otro lado, el colesterol absorbido es también esterificado en las membranas del retículo endoplásmico por acción de la acilcolesteroltransferasa-2 (ACAT-2). El colesterol esterificado obtenido es también incorporado a la partícula liviana y rica en triglicéridos.

El ensamble del prequilomicrón consiste en un mecanismo concertado que ocurre en la luz del retículo endoplásmico. El primer paso de este proceso es la síntesis del quilomicrón primordial, una partícula pequeña y densa la cual está compuesta por apo B-48, fosfolípidos, y muy baja cantidad de colesterol y triglicéridos. La apo B-48 es sintetizada en las membranas del retículo endoplásmico y a medida que es traducida la proteína se une a la MTP, la cual actúa de chaperona para el correcto plegamiento de la apo B-48, además de incorporar la pequeña cantidad de lípidos necesaria para que la apo B-48 recién sintetizada no sea degradada. Una vez estabilizado el quilomicrón primordial, ocurre la fusión entre éste y la partícula liviana, grande y rica en triglicéridos, la cual contiene apo A-IV como proteína asociada. De esta manera, se origina el prequilomicrón que es una partícula grande, rica en lípidos, en su gran mayoría triglicéridos, y que posee apo B-48 y apo A-IV en su superficie. Esta lipoproteína inmadura es exportada del retículo endoplásmico mediante la intervención del CD36 y la L-FABP hacia el aparato de Golgi, donde es incorporada a una vesícula. La formación de esta vesícula, denominada vesícula de transporte del prequilomicrón, es un proceso complejo en el cual intervienen diversas proteínas y es de crucial importancia ya que constituye uno de los pasos limitantes de la secreción de los quilomicrones por los enterocitos (Figura 4).

Como último paso, luego de arribar al aparato de Golgi, el prequilomicrón es procesado siendo modificados: el patrón de glicosilación de la apo B-48 y la composición de lípidos. Adicionalmente, en este punto puede ocurrir la adición de apo A-I al prequilomicrón. Una vez concluidos estos procesos, el quilomicrón es secretado a la circulación linfática y se incorporará a la circulación sanguínea a través del conducto torácico.

Figura 4
Ensamble y secreción de los quilomicrones



MAG, monoacilglicérido; TG, triglicérido; FATP-4, proteína transportadora de ácidos grasos-4; MGAT, monoacilgliceroltransferasa; DGAT, diacilgliceroltransferasa QM, quilomicrón; MTP, proteína de transferencia microsomal; PCTV; vesícula de transporte del prequilomicrón.

Metabolismo de los Quilomicrones

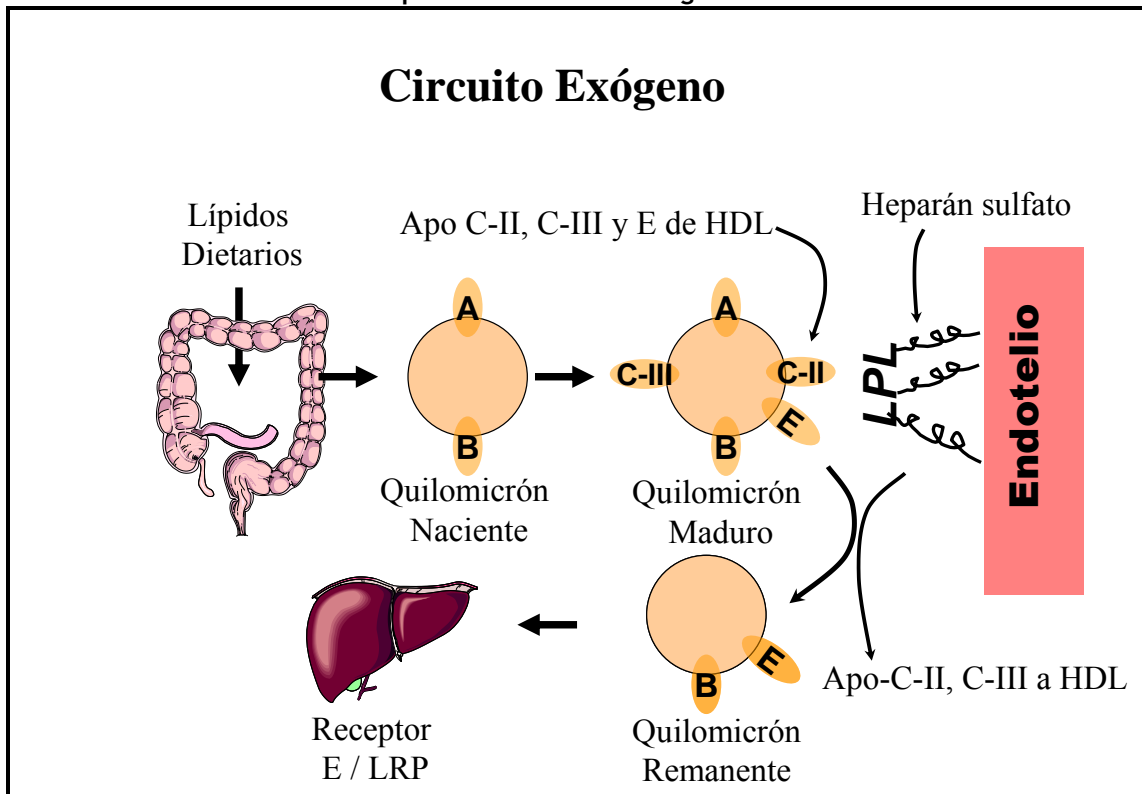
En su trayecto por la circulación, el quilomicrón, completa su maduración al recibir otras apoproteínas como las C-I, C-II, C-III y E, cedidas por las HDL. Una vez maduro, el quilomicrón es capaz de interactuar con la enzima LPL en la superficie del endotelio de los capilares que irrigan tejido adiposo, el músculo esquelético y el músculo cardíaco. La LPL hidroliza rápidamente los triglicéridos a la vez que se desprenden de la estructura del quilomicrón moléculas de colesterol, fosfolípidos y apoproteínas A y C, que son transferidas a la familia de las HDL. Simultáneamente, en las HDL, la LCAT esterifica el colesterol con ácidos grasos de la lecitina.



De estas acciones enzimáticas resulta una partícula más pequeña, llamada quilomicrón remanente. Estos remanentes son pobres en triglicéridos, contienen más colesterol que el quilomicrón, carecen de apo C, pero son muy ricos en apo E. Por medio de la apo E y debido a que no poseen apo C, pueden unirse a los receptores hepáticos para su internalización y degradación. El contenido de colesterol de estos remanentes puede ser excretado por vía biliar, o incorporarse a las lipoproteínas de síntesis hepática. En condiciones de ayuno (12 horas) no deberían existir quilomicrones ni sus remanentes en el plasma de un individuo normal.

El camino metabólico explicado es denominado circuito exógeno (Figura 5).

Figura 5
Esquema del circuito exógeno



HDL, lipoproteína de alta densidad; Apo, apoproteína; LPL, lipoproteína lipasa; LRP, proteína relacionada al receptor de LDL.

Síntesis, Secreción y Metabolismo de las Lipoproteínas con Apo B100

Los triglicéridos sintetizados en el hígado se secretan en forma de VLDL naciente. En el retículo endoplásmico rugoso, los ribosomas sintetizan las apoproteínas. Es en el retículo endoplásmico liso donde se produce el ensamble entre los triglicéridos y las apoproteínas, incorporándose también fragmentos de membranas del retículo, que aportan fosfolípidos y colesterol a la estructura. En dicho ensamble cumplen una función relevante la MTP y la PLTP. Estas VLDL nacientes son secretadas a la circulación por el aparato de Golgi. En el plasma, las VLDL maduran adquiriendo más apo C-II procedente de las HDL. De esta forma, resultan un buen sustrato para la acción de la LPL. Esta enzima hidroliza los triglicéridos, produciendo también remanentes de VLDL denominados IDL y a semejanza del catabolismo de los quilomicrones, se desprenden lípidos y apoproteínas que se incorporan a la fracción de HDL.

Síntesis, Secreción y Metabolismo de las Lipoproteínas con Apo A



El transporte inverso del colesterol constituye el proceso en el cual el colesterol excedente de los tejidos periféricos se transporta hacia el hígado. Las HDL son las lipoproteínas encargadas de llevar a cabo esta vía antiaterogénica. Estas lipoproteínas acarrean el colesterol hacia el hígado para su posterior reciclaje o eliminación. El reciclaje se produce mediante la incorporación de ese colesterol a las lipoproteínas de síntesis hepática (VLDL), mientras que su eliminación se lleva a cabo mediante la síntesis de ácidos biliares, que emplean al colesterol como precursor.

Desde un punto de vista fisiológico, el transporte inverso del colesterol puede dividirse en cuatro etapas fundamentales. Estas cuatro etapas se suceden en forma consecutiva y se mencionan a continuación

- a) Eflujo del colesterol libre desde las células periféricas hacia el espacio extracelular;
- b) Esterificación del colesterol libre por la enzima LCAT en la circulación plasmática;
- c) Transferencia del colesterol esterificado desde las HDL hacia las lipoproteínas con apo B circulantes, a cargo de la CETP;
- d) Depuración hepática del colesterol esterificado.

a) La primera etapa del transporte inverso del colesterol consiste en la salida del colesterol libre desde las células periféricas hacia el espacio extracelular, etapa denominada eflujo de colesterol celular. Este proceso comienza con la hidrólisis del colesterol esterificado que está almacenado en el citoplasma celular, acción llevada a cabo por la enzima colesterol éster hidrolasa que actúa a pH 7. Luego, se produce una translocación del colesterol libre hacia la membrana plasmática y posterior pasaje al espacio extracelular.

El colesterol libre es entonces captado por una fracción naciente de las HDL que es considerada el primer aceptor del colesterol libre. Esta fracción de forma discoidal, denominada $\text{pre}\beta_1\text{-HDL}$, es un componente minoritario de las HDL, aunque relativamente abundante en el líquido intersticial. Las $\text{pre}\beta_1\text{-HDL}$ provendrían de la síntesis hepática, intestinal o incluso se generarían en la circulación plasmática. Se ha sugerido que el eflujo de colesterol hacia esta fracción $\text{pre}\beta_1\text{-HDL}$ constituye alrededor del 50 % del eflujo total de colesterol. Más aún, se ha sugerido la existencia de partículas precursoras de las $\text{pre}\beta_1\text{-HDL}$ denominadas $\text{pre}\beta_0\text{-HDL}$, las cuales tendrían un peso molecular de aproximadamente 40 kDa.

Entre los distintos mecanismos propuestos para el eflujo de colesterol celular hacia las $\text{pre}\beta_1\text{-HDL}$, se destacan los siguientes: a) difusión pasiva; y b) a través del transportador ABCA1 (Figura 6). No obstante, las partículas de HDL maduras también son capaces de seguir induciendo el eflujo de colesterol celular por difusión simple y por acción del receptor SRBI (Figura 7).

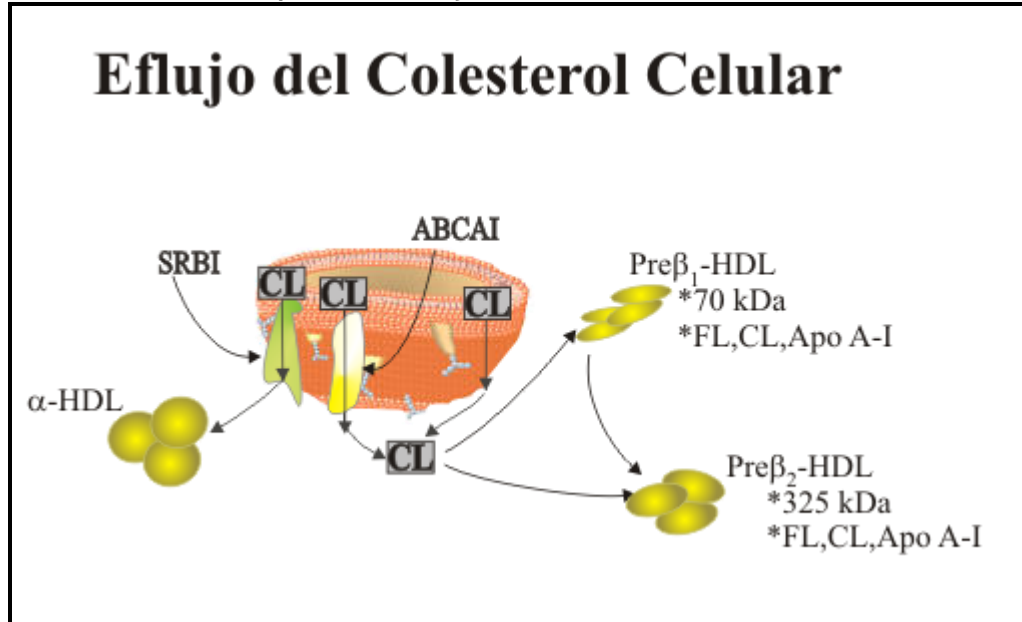
Cuando la $\text{pre}\beta_1\text{-HDL}$ se carga de colesterol libre, se transforma en una partícula de mayor tamaño, denominada $\text{pre}\beta_2\text{-HDL}$. Las $\text{pre}\beta_2\text{-HDL}$ también son partículas discoidales.

b) La segunda etapa del transporte inverso del colesterol consiste en la esterificación del colesterol libre, llevada a cabo por la LCAT, enzima que a su vez es activada por la apo A-I.

La LCAT forma un complejo con las partículas de HDL, inicialmente con la fracción $\text{pre}\beta_2\text{-HDL}$ y así esterifica el colesterol libre presente en su superficie. A dicho complejo se le ha dado el nombre de $\text{pre}\beta_3\text{-HDL}$. El colesterol recién esterificado migra hacia el interior de las partículas lipoproteicas, debido a su carácter altamente hidrofóbico. De esta manera, comienza la transformación de las $\text{pre}\beta\text{-HDL}$ que pasan de una estructura discoidal a otra esférica con movilidad α , característica de las partículas de HDL maduras. El aumento progresivo del tamaño conduce primero a la formación de la fracción HDL_3 y luego a la de HDL_2 (Figura 8). Durante la conversión $\text{pre}\beta\text{HDL} \rightarrow \text{HDL}_3 \rightarrow \text{HDL}_2$, además se incorporan colesterol libre, fosfolípidos y apoproteínas que provienen de la lipólisis de las lipoproteínas ricas en

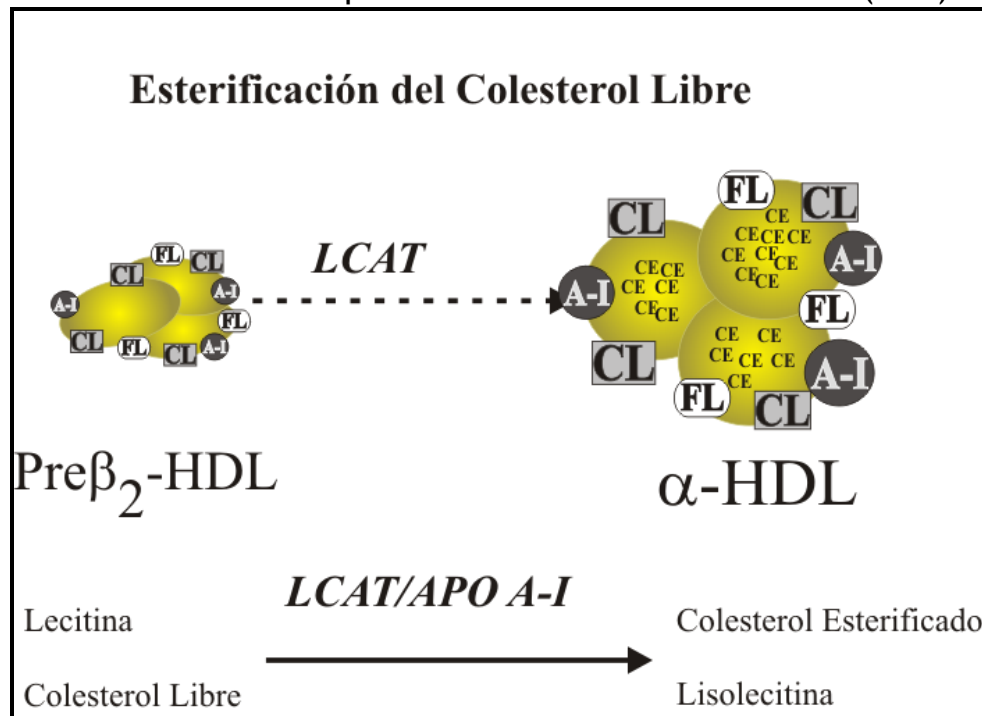
triglicéridos (Quilomicrones y VLDL), ya que durante la acción de la LPL se van liberando componentes de superficie a la circulación plasmática. Esta transferencia es cuantitativamente relevante y, por este motivo, la actividad de la LPL del tejido adiposo se correlaciona directa y significativamente con los niveles del C-HDL y, en especial, de HDL₂.

Figura 7
 Esquema del eflujo del colesterol celular



HDL, lipoproteína de alta densidad; CL, colesterol libre; ABCA1, ATP binding cassette clase A tipo I; SRBI, scavenger receptor clase B tipo I.

Figura 8
 Reacción catalizada por la Lecitin-Colesterol Acil Transferasa (LCAT)

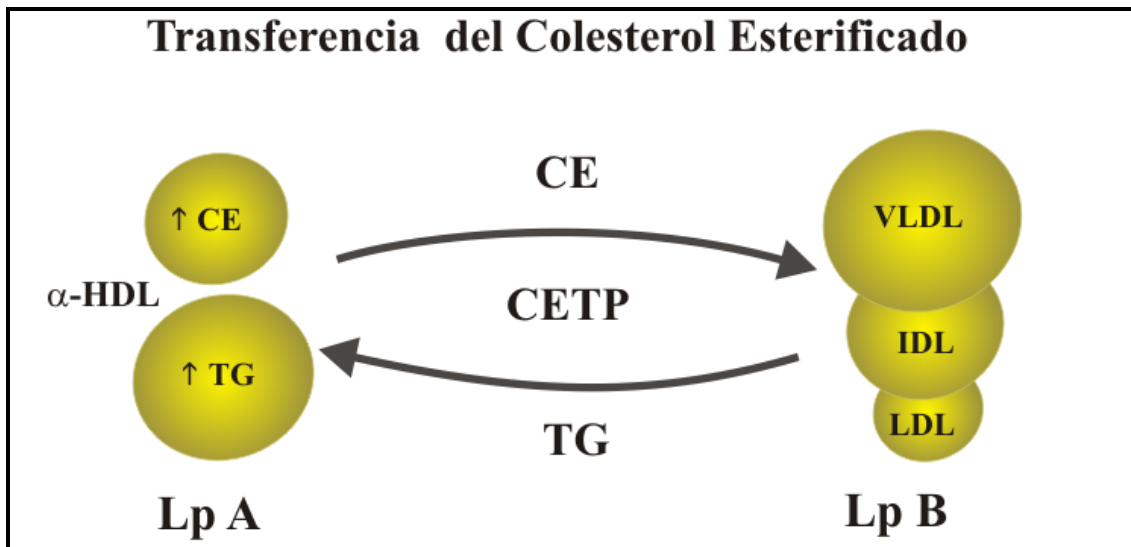


HDL, lipoproteína de alta densidad; CL, colesterol libre; FL, fosfolípidos; A-I, Apoproteína A-I.

c) La tercera etapa del transporte inverso del colesterol comienza con la transferencia del colesterol esterificado desde las HDL hacia las lipoproteínas con apo B intercambiándolo por

triglicéridos. Esta acción es llevada a cabo por la CETP. Como consecuencia de este proceso, se origina una HDL con mayor contenido en triglicéridos (Figura 9). Esta HDL modificada es susceptible a la acción de la LH, la cual la convierte en partículas más pequeñas y densas, mientras que ciertos componentes de la superficie, como la apo A-I y los fosfolípidos, se liberan al medio. Por lo tanto, existe una relación inversamente proporcional entre la actividad de la enzima y los niveles de HDL₂. La apo A-I libre, ávida por lípidos, se reasocia con los fosfolípidos y se regenera así la pre β ₁-HDL, constituyendo ésta una de las formas de síntesis de la pre β ₁-HDL en el plasma.

Figura 9
Intercambio de colesterol esterificado (CE) y triglicéridos (TG) entre las lipoproteínas con apo A (Lp A) y las lipoproteínas con apo B (Lp B) mediante la proteína transportadora de colesterol esterificado (CETP)

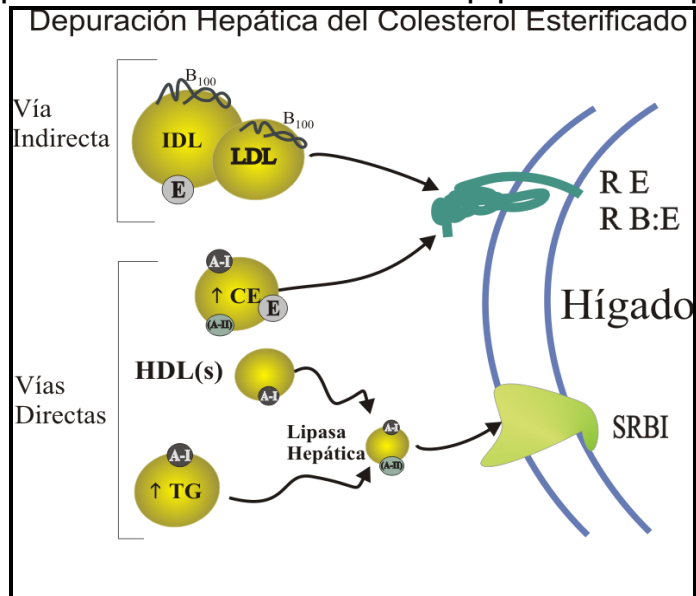


VLDL, lipoproteína de muy baja densidad; IDL, lipoproteína de densidad intermedia; LDL, lipoproteína de baja densidad; HDL, lipoproteína de alta densidad.

d) La cuarta etapa del transporte inverso de colesterol es la fase terminal en la cual el colesterol esterificado es conducido hasta el hígado (Figura 10). Existen distintas vías de llegada del colesterol esterificado al hígado:

- Las lipoproteínas con apo B,ceptoras del colesterol esterificado proveniente de las HDL a través de la acción de la CETP, conducen al colesterol esterificado hasta el hígado por interacción con los receptores B:E y/o E. Esta es considerada una vía indirecta.
- Las HDL ricas en colesterol esterificado y que contienen apo E también pueden ser reconocidas por los receptores B:E y E hepáticos y ser catabolizadas. En este caso, el ligando para dicha unión sería la apo E. Esta fracción, también denominada HDL₁ o HDL_c, se forma cuando las partículas maduras de HDL toman apo E de otras lipoproteínas como el quilomicron y la VLDL. Generalmente, representa una pequeña porción de las HDL totales (5%) y aumenta considerablemente con dietas ricas en colesterol y/o ácidos grasos saturados.
- El colesterol esterificado de las HDL puede ser captado directamente por las células hepáticas, sin necesidad de que estas lipoproteínas sean internalizadas. Esta captación selectiva del colesterol esterificado estaría mediada por el receptor SRBI. La interacción entre la lipoproteína y el receptor se produciría a través de la apo A-I.

Figura 10
 Depuración hepática del colesterol a través de las lipoproteínas con apo B y apo A

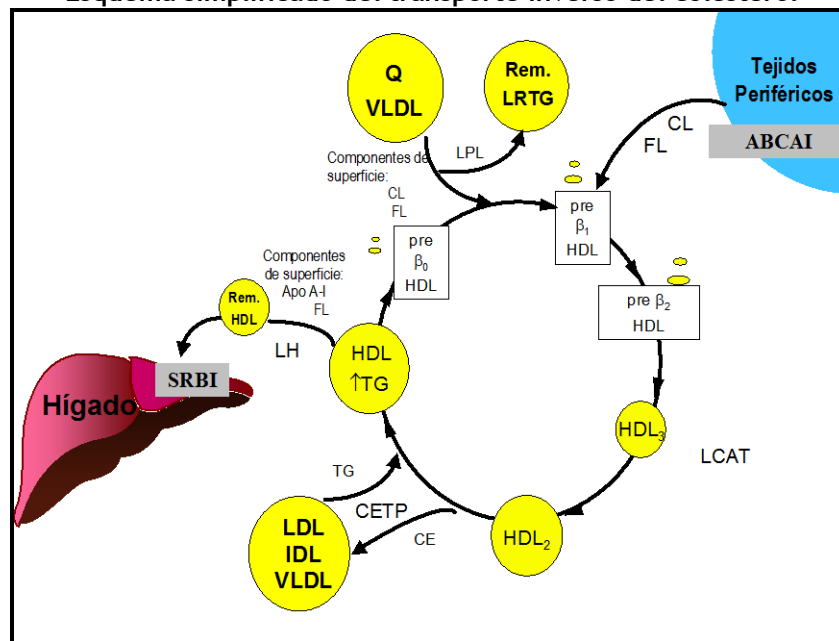


IDL, lipoproteína de densidad intermedia; LDL, lipoproteína de baja densidad; HDL, lipoproteína de alta densidad; CE, colesterol esterificado; TG, triglicéridos; R, receptor; SRBI, scavenger receptor clase B tipo I.



Mediante su intervención crucial en el transporte inverso del colesterol, las HDL se constituyen en las lipoproteínas antiaterogénicas por excelencia (Figura 7). No obstante, se ha sugerido que no todas las partículas de HDL tienen la misma capacidad protectora. De esta manera, las partículas de HDL que contienen apo A-I sin apo A-II parecen ser más eficientes en la promoción del transporte inverso del colesterol que aquellas con apo A-I y apo A-II.

Figura 11
 Esquema simplificado del transporte inverso del colesterol



Q, quilomicron; LRTG, lipoproteínas ricas en triglicéridos; VLDL, lipoproteína de muy baja densidad; IDL, lipoproteína de densidad intermedia; LDL, lipoproteína de baja densidad; HDL, lipoproteína de alta densidad; pre-β-HDL, subfracción de las HDL con movilidad electroforética

pre β ; LCAT, lecitina:colesterol aciltransferasa; CETP, proteína transportadora de colesterol esterificado; SRBI, scavenger receptor clase B tipo I; ABCAI, transportador ATP binding cassette clase A tipo I; CL, Colesterol libre; CE, Colesterol esterificado; FL, fosfolípidos; TG, triglicéridos.



Actividades

6. Marque en las siguientes premisas cuáles son verdaderas y cuáles falsas
- El circuito exógeno finaliza con la llegada de los lípidos dietarios al hígado
 - El tamaño de las lipoproteínas es proporcional a la densidad
 - La lipasa hepática actúa antes que la LPL hidrolizando los triglicéridos de los QM
 - El rol de los receptores B:E consiste principalmente en la fijación de partículas LDL e IDL
7. Ordene las etapas del transporte inverso de colesterol
- Depuración hepática del colesterol esterificado
 - Eflujo del colesterol desde las células periféricas hacia el espacio extracelular
 - Esterificación del colesterol libre por la LCAT en la circulación plasmática
 - Transferencia del colesterol esterificado desde las HDL hacia las lipoproteínas con apo B circulantes
- I-II-III- IV
 - II- I- III- IV
 - III- IV- II- I
 - II- III- IV- I
8. Marque cual de las siguientes opciones representa una de las vías de llegada de colesterol esterificado al hígado
- Difusión pasiva
 - A través del transportador ATP binding Cassette clase A tipo I
 - Por medio de las lipoproteínas con apo B
 - Todas son correctas



Cabe destacar también la función de las HDL promoviendo el eflujo de colesterol desde los macrófagos de la pared arterial, evidenciando así su papel en la regresión de la placa aterosclerótica. A estos fines, los macrófagos sobrecargados en colesterol exhiben un mecanismo adicional de eflujo vía el ABCG1, proteína que transporta el colesterol celular selectivamente hacia las HDL maduras.



Actividades. Clave de Respuestas

- d
- e
- e
- c
- e
- a) V
b) F. Varía en sentido inverso a la densidad
c) F. Actúa a continuación de la LPL hidrolizando los triglicéridos de las IDL
d) V
- d
- c

Bibliografía

- Ballantyne CM. Clinical Lipidology: A Companion to Braunwald's Heart Disease. Ed. Ballantyne CM. Editorial Elsevier Health Sciences. 2008
- Brites F. Influencia de la hipertrigliceridemia en el transporte reverso del colesterol. Acta Bioq Clin Latinoam 1996;31;253-74
- Brites FD, Cavallero E, de Geitere C, Nicolaiew N, Jacotot B, Rosseneu M, Fruchart JC, Wikinski RL, Castro GR. Abnormal capacity to induce cholesterol efflux and a new LpA-I pre-beta particle in type 2 diabetic patients. Clin Chim Acta. 1999;279(1-2):1-14
- Brown RJ, Lagor WR, Sankaranarayanan S, Yasuda T, Quertermous T, Rothblat GH, Rader DJ. Impact of combined deficiency of hepatic lipase and endothelial lipase on the metabolism of both high-density lipoproteins and apolipoprotein B-containing lipoproteins. Circ Res. 2010;107(3):357-64
- Camejo G, Hurt-Camejo E. Consideraciones fisicoquímicas sobre las lipoproteínas y su metabolismo. En: Hiperlipemias: Clínica y tratamiento. Capítulo 1 (pag. 1-39). Eds. Carmena R, Ordovas JM. Ediciones Doyma. 1999. Barcelona
- Lipids: Current Perspectives. John Betteridge. Martin Dunitz Ltd. ISBN: 1-85317-231-6. Londres, Reino Unido. 1996
- Masson D, Jiang XC, Lagrost L, Tall AR. The role of plasma lipid transfer proteins in lipoprotein metabolism and atherogenesis. J Lipid Res. 2009 Apr;50 Suppl:S201-6
- Rifai N, Warnick G, Dominiczak M Eds. Handbook of Lipoprotein Testing. AACC Press. 1997
- Schreier L, Brites F, Berg G, Wikinski R. Lipoproteínas plasmáticas. Su relación con la aterotrombosis. En: Trombosis: Fisiología, mecanismo de enfermedad y tratamiento. Capítulo 13 (311-329). Ed. Altman R. Editorial Akadia. 2005. Buenos Aires
- Schreier L. Diagnóstico y manejo de las dislipemias. En: Avances en Diabetes y Nutrición. Capítulo 12 (pág. 239-258). Ed. Adolfo Zavala. Editorial Celsius. 1987. Buenos Aires
- Tarling EJ, Edwards PA. Dancing with the sterols: Critical roles for ABCG1, ABCA1, miRNAs, and nuclear and cell surface receptors in controlling cellular sterol homeostasis. Biochim Biophys Acta. 2011
- Tso P, Liu M. Apolipoprotein A-IV, food intake, and obesity. Physiol Behav. 2004;83:631-43
- Xiao C, Hsieh J, Adeli K, Lewis GF. Gut-liver interaction in triglyceride-rich lipoprotein metabolism. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2011;301:E429-46