

SEBBM DIVULGACIÓN

ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS

Lípidos que regulan su propio metabolismo (y el ajeno)

Félix M. Goñi
Unidad de Biofísica (Centro mixto CSIC-UPV/EHU)



Biografía Resumen

Félix M. Goñi Urcelay (San Sebastián, 1951) es Doctor en Medicina y Cirugía (Navarra, 1975). Completó su formación en la Universidad de Londres (Royal Free Hospital). Ha sido Profesor Adjunto (1978-1984) y Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular (desde 1984) en la Universidad del País Vasco. En 1995-1999 fue Director de Política Científica del Departamento de Educación, Universidades e Investigación. En 1999-2000 fue Profesor Visitante en la Universidad de Victoria (British Columbia, Canada). Desde 2002 es Director de la Unidad de Biofísica, centro mixto CSIC-UPV/EHU, en Leioa. Ha sido presidente de la Sociedad de Biofísica de España (1994-1998). En 2002 recibió el Premio Euskadi de Investigación Científica.

Las fosfolipasas C y las esfingomielinasas son potentes reguladores metabólicos, que generan diacilgliceroles y ceramidas. Su acción catalítica se ejerce en las membranas, donde interaccionan con los lípidos, que influyen en sus actividades enzimáticas. Los diacilgliceroles y ceramidas producidos suelen modificar las propiedades de la bicapa, y así la actividad de éstas y otros muchos enzimas.

Summary

Phospholipases C and sphingomyelinases are potent metabolic regulators that give rise to diacylglycerols and ceramides. Their catalytic action is exerted in membranes, where they interact with lipids, that in turn modulate the enzyme activities. The enzyme end-products diacylglycerols and ceramides can modify the bilayer properties, thus the activities of these and many other enzymes.

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA:

http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/acercate-a-nuestros-cientificos_107

Las fosfolipasas C (PLCs) son fosfodiesterasas que hidrolizan el enlace entre el glicerol y el fosfato de los glicerolípidos. Su actividad produce diacilglicerol (DAG) y una base fosforilada, que puede ser fosforilcolina, fosforilinositol u otros. Las esfingomielinasas (SMasas) catalizan una reacción similar pero en esfingolípidos, dando lugar a ceramida (Cer) y a la base fosforilada, que es fosforilcolina cuando el lípido hidrolizado es esfingomielina (SM) (Fig. 1A).

Ambos enzimas tienen en común con el resto de lipasas que su sustrato no es soluble, sino que se presenta en estado agregado (sólido), a diferencia de lo que ocurre con la mayoría de enzimas, que trabajan en disolución. Por este motivo, las lipasas presentan cinéticas y mecanismos de regulación característicos y singulares. Debido al mesomorfismo de los lípidos (los cuales pueden encontrarse en distintas fases lamelares, además de las fases micelar, hexagonal, diversas fases cúbicas, etc.) el sustrato puede adoptar propiedades físicas muy diferentes y éstas, a su vez, podrán modular la actividad enzimática. Además, algunos de los productos finales de la reacción catalizada por PLCs y SMasas (DAG y Cer respectivamente) poseen propiedades físicas muy diferentes de las de sus lípidos precursores, por lo que la propia actividad enzimática es capaz de modificar el estado físico del sustrato, lo que a su vez influirá en cualquier otra actividad enzimática posterior. Esto pone de manifiesto la extremada complejidad de las interacciones lipasa-sustrato.

Tradicionalmente PLCs y SMasas se consideraban meros instrumentos en la degradación de lípidos. Sin embargo, el descubrimiento en las últimas décadas de la potente actividad biológica del DAG y la Cer ha suscitado un interés creciente en el estudio de estas enzimas y de sus funciones en las rutas de señalización celular. Estudios llevados a cabo en los últimos veinte años han revelado una serie de interesantes propiedades de estas proteínas, y de su interacción con los lípidos de la membrana (ver revisión en [1]). Algunos aspectos llamativos de estas investigaciones se resumen a continuación.

Interacciones lípido-proteína. Las interacciones entre los lípidos y las PLCs (o enzimas relacionados) implican que la actividad enzimática: (a) está modulada por el estado físico del sustrato; (b) está también modulada por las propiedades físicas de los

lípidos no sustrato; (c) genera productos finales lipídicos que, a su vez, modifican la actividad a través de cambios en las propiedades físicas de la bicapa.

Similitudes entre los de procariontes y de eucariotas. Las PLCs bacterianas presentan semejanzas estructurales y mecánicas con las de eucariotas, y lo mismo puede decirse de las SMasas bacterianas y las SMasas neutras de mamíferos. Esas similitudes permiten la comparación de las propiedades enzimáticas entre especies y, en algunos casos, proporcionan una base estructural para estudios comparativos (Fig. 1B).

Unión a la membrana y actividad enzimática. En el estudio de las PLCs y SMasas se puede distinguir entre al menos tres procesos: la adsorción a la superficie de la membrana, la inserción del enzima en la matriz hidrofóbica (no siempre obligatoria) y la actividad hidrolítica.

Períodos de latencia. Se observan en la mayoría, si no en todos los enzimas procariontes estudiados. Hasta la fecha no se han descrito tiempos de latencia en PLCs o SMasas de eucariotas, aunque es probable que existan, puesto que los procesos de unión y activación de estos enzimas son más complejos que los de sus homólogos bacterianos. Durante el período de latencia el enzima realiza su actividad, aunque a una velocidad muy baja. Cuando los productos lipídicos finales alcanzan un cierto nivel, el cambio local en las propiedades físicas de la membrana da lugar a que el enzima cambie su cinética, y que la catálisis ocurra a velocidad máxima. Esta explosión en la actividad enzimática suele estar precedida por la aglomeración de moléculas de enzima en un punto determinado de la membrana (Fig. 1C).

Activación interfacial. La mayoría de PLCs y SMasas exhiben una activación interfacial, es decir que la relación V_{max}/K_M es mayor cuando el sustrato se encuentra en forma agregada (micelar, lamelar) que cuando está en forma monomérica. Esto implica que los enzimas poseen dominios, distintos del sitio catalítico, a través de los cuales quedan anclados a la superficie lipídica.

Carga de los lípidos y curvatura intrínseca. Los lípidos que no son sustratos de estos enzimas, y poseen una carga neta negativa, a menudo influyen en la actividad enzimática. Lo mismo puede decirse de los lípidos con una curvatura intrínseca distinta de cero. Sin embargo, no hay ningún patrón claro de activación; por ejemplo los lípidos cargados negativamente que activan las PLCs de eucariotas no tienen el mismo efecto sobre la actividad de las PLCs de procariontes. Por otro lado, los lípidos con una curvatura intrínseca negativa, como la fosfatidiletanolamina o el colesterol, ejercen un efecto activador en la mayoría de los casos, debido a que facilitan la inserción de los enzimas en la matriz hidrofóbica.

Agregación de membranas y fusión. La mayoría de PLCs y SMasas inducen agregación y fusión de vesículas. Estos cambios estructurales están provocados por la generación de DAG y/o Cer como productos finales de la actividad enzimática en la membrana (Fig. 1D, E). También existen SMasas de eucariotas que participan en procesos de fusión celular.

Referencias

- [1] Goñi F.M., Montes L.R. and Alonso A. (2012) *Prog. Lipid Res.* 51, 238-266.
- [2] Heinz D.W., Essen L.O. and Williams, R.L. (1998) *J. Mol. Biol.* 275, 635-650.
- [3] Ibarguren M., López D.J., Montes L.R., Sot J., Vasil A.I., Vasil M.L., Alonso A. and Goñi F.M. (2011) *J. Lipid Res.* 52, 635-645.
- [4] Ibarguren M., Bomans P.H.H., Frederik P.M., Stonehouse M., Vasil A.I., Vasil M.L., Alonso A. and Goñi F.M. (2010) *Biochim. Biophys. Acta* 1798, 59-64.

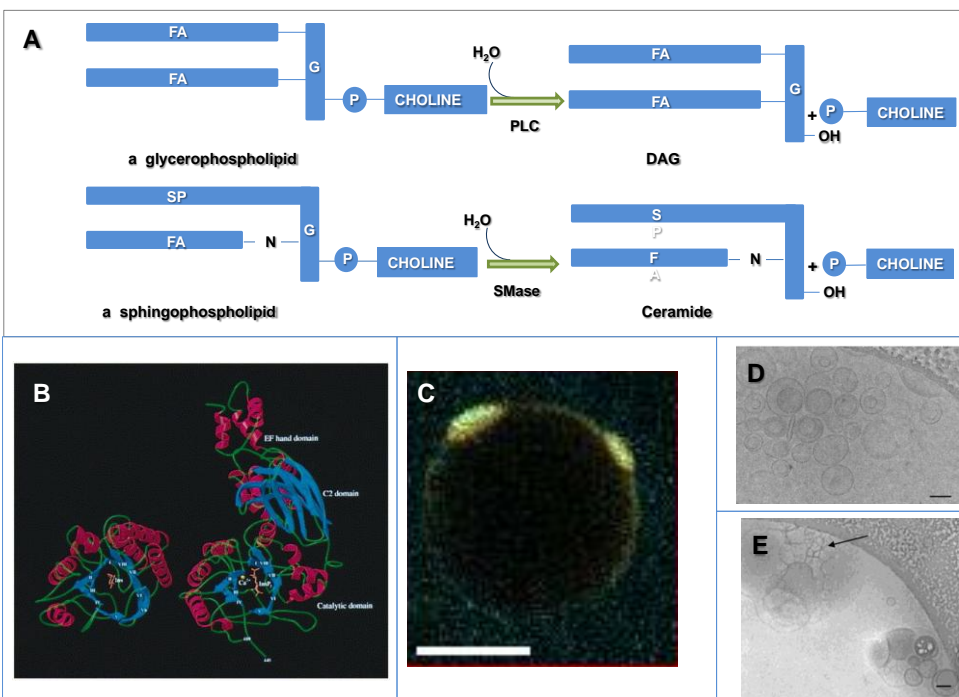


Figura 1. (A) PLCs y SMasas. FA, ácidos grasos; SP, esfingosina; G, glicerol; P, fosfato. (B) Similitud estructural entre una PI-PLC bacteriana (izquierda) y una de mamífero (derecha) [2]. (C) Acumulación de moléculas de fosfolipasa (fluorescente) en regiones concretas de una vesícula [3]. Barra: 10 μ m. (D) Vesículas antes y (E) después de ser fusionadas por efecto de una PLC [4]. Ver estructura en panel (flecha) característica de las vesículas fusionadas. Barra: 100 nm.