

# SEBBM DIVULGACIÓN

## ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS

### Lípidos y lipidómica

Jesús Balsinde  
Instituto de Biología y Genética Molecular (CSIC-UVA)



#### Biografía Resumen

Madrileño de Chamberí, Jesús Balsinde es Profesor de Investigación del CSIC y Director del Instituto de Biología y Genética Molecular de Valladolid. Obtuvo el doctorado en Ciencias Químicas por la Universidad Complutense de Madrid en 1990 por sus estudios sobre la hidrólisis de fosfolípidos durante la activación de células fagocíticas. Con posterioridad se desplazó al Departamento de Química y Bioquímica de la Universidad de California en San Diego, primero como posdoctoral y luego como Assistant Professor para realizar estudios sobre diferentes aspectos de la regulación de la biosíntesis de derivados oxigenados del ácido araquidónico. Después de regresar a España en 2001, su trabajo se ha centrado en la aplicación de aproximaciones lipidómicas al estudio de la respuesta inmune innata. Sus estudios recientes han permitido el descubrimiento de marcadores lipídicos de activación específicos de estímulo cuyas rutas metabólicas de síntesis pueden proporcionar nuevos blancos de intervención farmacológica.

**Los lípidos son fundamentales en la regulación de la señalización celular y por ello participan decisivamente en el mantenimiento de nuestros procesos homeostáticos. Pero además, los desequilibrios en el metabolismo lipídico causan un número variadísimo de patologías. Para poder tratar estas enfermedades con éxito, debemos saber primero qué lípidos están implicados y qué es lo que hacen. Para este fin contamos hoy en día con una poderosa herramienta: el análisis lipídico basado en espectrometría de masas.**

#### Summary

**Lipids are key to signaling events in cells. Hence, they are the ultimate controllers and regulators of our bodily processes. Further, imbalances in lipids are the hallmark of a large number of illnesses. If we are going to cure these diseases, we must know what the lipids are and what they do. For this purpose we count today with a powerful tool: mass spectrometry-based lipidomics.**

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

HEMEROTECA:

[http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos\\_10/acercate-a-nuestros-cientificos\\_107](http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/acercate-a-nuestros-cientificos_107)

En un artículo reciente en JBC, titulado con fina ironía “Ejerciendo la bioquímica sin permiso”, su autor H. Franklin Bunn –científico cuyo nombre está indisolublemente unido a la hemoglobina– nos cuenta que en el “otoño tardío” de su carrera científica se atrevió a adentrarse en el “arcano mundo de los lípidos” (1). La palabra arcano significa misterioso, secreto, oscuro, difícil de entender. Y sí, es innegable que, a diferencia de azúcares, proteínas y sobre todo ácidos nucleicos, los lípidos han transitado demasiado tiempo por caminos recónditos, procelosos y, sobre todo, muy poco glamurosos. Recordando que el papel biológico tradicionalmente asignado a los lípidos es el de ejercer funciones tan básicas como la formación de membranas o proveer de soporte energético a las células, todo esto puede llegar a entenderse y tal vez incluso a disculparse. Por fortuna, los tiempos siempre están cambiando y la imagen reciente de los lípidos ha mejorado notablemente con el descubrimiento de que, además de cumplir con misiones, digamos tan poco estimulantes, también son reguladores fundamentales de los procesos de transducción de señal que posibilitan la correcta comunicación intra y extracelular (2). Desde este nuevo punto de vista, puede por tanto decirse que en realidad los lípidos son las biomoléculas más importantes, ya que son imprescindibles y decisivos en la regulación de nuestros procesos vitales. Pero además, los desequilibrios en el metabolismo lipídico causan un gran número de enfermedades de elevada mortalidad y morbilidad, tales como los trastornos cardiovasculares, diabetes, artritis y Alzheimer entre muchas otras. Puesto que es obvio que nuestro objetivo como científicos ha de ser el de intentar curar estas enfermedades, una de nuestras primeras tareas deberá ser identificar qué lípidos están implicados y cuál es su función. Para dar respuesta a estas interrogantes disponemos hoy en día de un arma muy poderosa: la lipidómica.

Como viene implícito en su denominación, la lipidómica es el resultado de aplicar aproximaciones “ómicas” al estudio del total de lípidos presentes en un sistema biológico. O, dicho de forma más elegante, lipidómica es la “caracterización completa de las especies moleculares de naturaleza lipídica presentes en un sistema biológico, así como de sus funciones con respecto a la expresión de las enzimas y proteínas implicadas en su metabolismo y a su regulación génica” (3). Así pues, la lipidómica no sólo requiere complejos análisis, sino que la información a obtener ha de ser puesta en el contexto

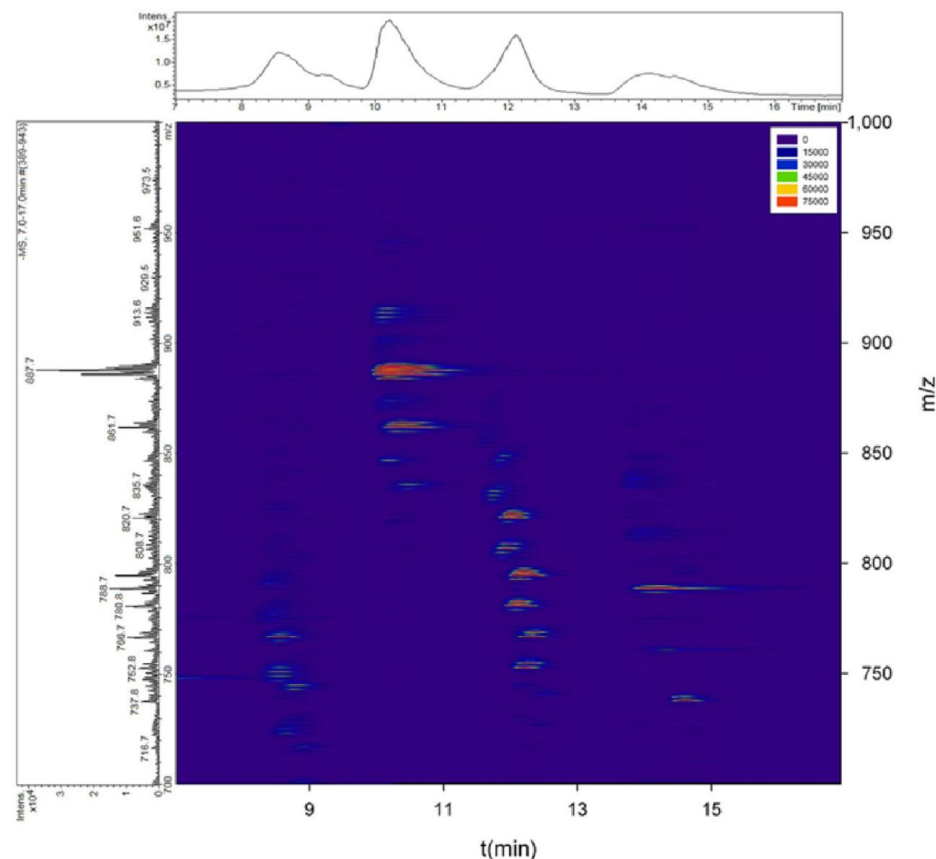


Figura. Separación e identificación de glicerofosfolípidos de un homogeneizado de células humanas U937 mediante cromatografía líquida de alta resolución acoplada a espectrometría de masas. Abscisa: separación cromatográfica (tiempo de retención); ordenada: identificación por espectrometría de masas (relación masa/carga,  $m/z$ ).

biológico adecuado a través de la caracterización paralela de enzimas, genes y cualquier otro factor relacionado. Advértase pues el énfasis integrador de la lipidómica, que, como parte que es de la metabolómica, no pretende sino dotar de significado fisiopatológico al gran número de datos genómicos y proteómicos que las nuevas tecnologías nos ponen sobre la mesa. Y es que, en muchos casos, lo que es predictivo de enfermedad no es que un gen o proteína falten o se sobreexpresen, sino las variaciones que a nivel de metabolitos producen dichos cambios (4). De ahí que la lipidómica esté encontrando una utilidad cada vez mayor para el diagnóstico de diferentes patologías y, sobre todo, para la búsqueda de nuevos marcadores de enfermedad.

La herramienta por excelencia de la lipidómica es la espectrometría de masas. Gracias a esta tecnología es hoy posible identificar con gran sensibilidad (fmol-pmol) una enorme variedad de analitos ionizados en mezclas complejas según su relación masa/carga. También proporciona información estructural mediante la fragmentación de los iones producidos, lo que puede realizarse tantas veces como sea necesario. Entre los sistemas de ionización empleados habitualmente en lipidómica pueden mencionarse la ionización por electrospray (ESI), la ionización química a presión atmosférica (APCI) y la ionización/desorción láser asistida por matriz (MALDI). Los analizadores más utilizados son: trampa iónica, triple cuadrupolo y cuadrupolo-tiempo de vuelo (Q-ToF). Todas estas aplicaciones poseen sus ventajas e inconvenientes e, idealmente, la elección de la combinación fuente de ionización-analizador de iones a utilizar dependerá del tipo de muestra a estudiar y de la información que se espere obtener. Existen dos modalidades diferentes de análisis lipidómico,

denominadas genéricamente "lipidómica global" y "lipidómica dirigida". En la primera de ellas, el objetivo es analizar el lipidoma completo de una muestra biológica y se realiza en la mayoría de los casos inyectando la muestra directamente en el espectrómetro de masas ("shotgun lipidomics") (5). Ello redundaría en gran rapidez de análisis, pero presenta el problema de pérdida de señal, que impide la detección de determinadas especies. En la segunda estrategia, se busca estudiar sólo ciertas clases de lípidos, para lo cual el espectrómetro se acopla a un sistema de separación cromatográfica previa, lo que confiere gran sensibilidad, especificidad estructural y precisión cuantitativa (6).

Debido a su inherente complejidad, la investigación lipidómica presenta grandes desafíos. A diferencia de lo que ocurre con la genómica y la proteómica, no es posible estimar *a priori* ni el número ni la estructura química de todos los analitos que pueda haber en una muestra, ni es tampoco posible desarrollar métodos únicos para la extracción, separación y detección de tantas especies moleculares distintas. Pese a ello, o quizás precisamente por ello, el mundo de los lípidos bioactivos y la lipidómica concita últimamente tanto interés. Tal vez tildarlo de arcano no era mala idea después de todo.

### Referencias

1. Bunn, H. F. (2013) Practicing biochemistry without a license. *J. Biol. Chem.* 288: 5062-5071.
2. Shimizu, T. (2008) Lipid mediators in health and disease: enzymes and receptors as therapeutic targets for the regulation of immunity and inflammation. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 49: 123-150.
3. Spener, F., Lagarde, M., Gélöën, A. & Record, M. (2003) What is lipidomics? *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* 105: 481-482.
4. Dennis, E. A. (2009) Lipidomics joins the omics evolution. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 106: 2089-2090.
5. Han, X. & Gross, R.W. (2005) Shotgun lipidomics: electrospray ionization mass spectrometric analysis and quantitation of cellular lipidomes directly from crude extracts of biological samples, *Mass Spectrom. Rev.* 24, 367-412.
6. Myers, D.S., Ivanova, P.T., Milne S.B. & Brown H.A. (2011) Quantitative analysis of glycerophospholipids by LC-MS: acquisition, data handling, and interpretation. *Biochim. Biophys. Acta* 1811: 748-757.