

SEBBM DIVULGACIÓN

ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS



Ceramidas: no sólo en las cremas de belleza

Alicia Alonso

Unidad de Biofísica (CSIC-UPV/EHU) y Departamento de Bioquímica y Biología Molecular.
Facultad de Ciencia y Tecnología. Universidad del País Vasco (UPV/EHU)

Biografía Resumen

Alicia Alonso (Bilbao, 1955).

Realizó la Licenciatura en

Ciencias Biológicas y el

Doctorado en la Universidad del País Vasco (UPV/EHU).

Durante el transcurso de su Tesis se empezó a especializar en el área de la Biofísica de las membranas biológicas. Realizó

estancias postdoctorales en Alemania y el Reino Unido, en el laboratorio del Prof. Dennis Chapman. En 1982 regresó a

la UPV/EHU en la que es Catedrática desde 1992. En

1999-2000 fue Profesora

Visitante en la Universidad de Victoria (British Columbia,

Canadá). Ha sido la primera

Directora de la Unidad de

Biofísica, centro mixto CSIC-UPV/EHU, Presidenta de la

Sociedad Española de

España (SBE), y, hasta este

año, VicePresidenta de la

SEBBM y miembro del Comité

Ejecutivo de la International

Union for Pure and Applied

Biophysics (IUPAB).

Algunos de los esfingolípidos más sencillos, entre los que se incluyen las ceramidas, son potentes reguladores metabólicos. Estas moléculas y sus directamente derivadas modifican las propiedades de las membranas celulares de forma importante y específica, y esto puede explicar algunas de sus acciones fisiológicas.

Summary

Some of the simplest sphingolipids, including ceramides, are potent metabolic regulators. These molecules and their directly derived modify the properties of cell membranes in a specific and significant way, and this may explain some of its physiological actions.

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

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

Los esfingolípidos (SLs) constituyen una clase de lípidos basados en la esfingosina, que fueron descubiertos y bautizados por Johann L.W. Thudichum en 1884, haciendo referencia con tal nombre a su naturaleza enigmática. 130 años después y, a pesar de la gran cantidad de información que tenemos acerca de las rutas metabólicas de los SLs, en los últimos 15 años se ha demostrado la complejidad existente alrededor de la naturaleza y funciones incluso de sus formas más sencillas como son las esfingosinas (Sph), las ceramidas (Cer) y sus derivados directos. Por ejemplo una modificación tan sencilla como la fosforilación hace que su papel en diversos procesos celulares importantes sea completamente diferente, por ejemplo la Cer tiene un papel clave en la apoptosis, mientras que la ceramida-1-fosfato promueve la división celular. Esto sería comparable al impacto que sobre algunas proteínas tiene la fosforilación.

Por otro lado, las propiedades biofísicas de estos compuestos son también muy diversas de manera que nuestro grupo y otros hemos descubierto algunas propiedades inesperadas y muy distintas de las de moléculas de estructura similar como el diacilglicerol. Vamos a describir aquí sólo algunas de las observaciones realizadas para la familia de las ceramidas ya que hacemos nuestra la propuesta de Hannun y Obeid de considerarlas una familia que incluye más de 200 moléculas asociadas metabólicamente mediante la implicación de más de 28 enzimas.

Las ceramidas más frecuentes tienen una cadena de ácidos grasos con 16 o más átomos de C, frecuentemente saturada. Son lípidos muy hidrofóbicos, lo que explica su abundancia en el estrato córneo de la piel. Su solubilidad en agua es muy baja, de modo que no podemos encontrar ceramidas libres en el citosol o los fluidos biológicos.

Procederemos a resaltar algunas de sus propiedades principales.

- **Efecto sobre el orden de las membranas:** mediante la aplicación de una gran variedad de técnicas, y en estudios realizados sobre diversos tipos de membranas, se ha demostrado que la incorporación de ceramidas, moléculas rígidas, ordena las cadenas de los otros lípidos a lo largo del eje perpendicular a la membrana.

- **Formación de dominios:** las Cer son moléculas que tienen gran tendencia a interaccionar entre ellas y poco con otros lípidos. Como resultado, las ceramidas no se reparten uniformemente por la membrana sino que se organizan en regiones o dominios en los que la ceramida puede constituir hasta el 40 % de los lípidos (Fig. 1). Esto



Sociedad Española
de Bioquímica y
Biología Molecular

puede ser el origen de las “plataformas” de 1 μm y mayores que se forman en la superficie de la membrana de células inmunocompetentes en respuesta a la estimulación del receptor Fas. A pesar de lo dicho, datos recientes indican que las ceramidas y el colesterol pueden interactuar generando dominios enriquecidos en ambos.

- **Inducción de fases no lamelares y alteraciones morfológicas de las membranas:** otro de los efectos de la Cer es el facilitar la generación puntual de fases no lamelares que estarían relacionadas con procesos de gemación y fusión de membranas. Este efecto se ha observado por acción de esfingomielinasas pues el incremento asimétrico en la cantidad de ceramida en una de las monocapas crea una variación en la tensión lateral que facilita en la membrana los cambios morfológicos asociados a estos procesos. Es también interesante apuntar que en los estudios lipídómicos realizados sobre membranas víricas o exosomas hay una importante presencia de ceramidas si se comparan con las membranas de las células hospedadoras o de origen.

- **Permeabilización de las membranas:** las ceramidas aumentan la permeabilidad de las membranas incluso a moléculas muy grandes, mayores que el citocromo c, por ejemplo. La explicación de este fenómeno es aún objeto de controversia, mientras hay quien los relaciona con defectos en la membrana ligados a los cambios en curvatura y a la variación en la tensión superficial antes comentada, otros autores postulan la existencia de canales de ceramida.

- **Movimiento *flip-flop* transmembranal:** las ceramidas inducen el movimiento *flip-flop* o transmembranal de lípidos, incluido el de las propias moléculas. Esto podría explicar cómo a pesar de que la esfingomielina, la fuente principal de ceramida, se encuentra localizada en la monocapa externa, los receptores de ceramida lo estén en la cara intracelular.

- **Ceramida-1-fostato (Cer-1-P):** es un esfingolípido bioactivo que participa en procesos de proliferación celular, migración de macrófagos e inflamatorios. Se ha demostrado que puede formar vesículas pero que, en condiciones fisiológicas, y a diferencia de su forma no fosforilada, es incapaz de generar dominios.

A pesar de su estructura engañosamente sencilla, las ceramidas ejercen funciones biológicas muy diversas, muchas veces relacionadas con la longitud de la cadena del ácido graso. Así se han observado muy distintos efectos de las especies de ceramidas de diferente longitud de cadena en la inducción de la supervivencia mitocondrial en *C. elegans*. Además, se conoce el diferente papel que ejercen las especies de Cer según la longitud de cadena de su ácido graso en ciertas enfermedades humanas y estudios recientes en levaduras han demostrado que grupos específicos de especies de Cer que varían en su

cadena y su hidroxilación, coordinan diferentes grupos de genes relacionados funcionalmente. De modo que, a pesar del extenso conocimiento del metabolismo de los SL, la gran variedad de ceramidas y su interconexión metabólica introduce una complejidad adicional a la hora de asignar papeles específicos a las distintas especies moleculares en la señalización asociada a los SL.

Referencias

1. Yusuf A. Hannun and Lina M. Obeid. “Many Ceramides”. *Journal of Biological Chemistry* 286, 27855–27862 (2011)
2. Bruno M. Castro, Manuel Prieto and Liana C. Silva. “Ceramide: A simple sphingolipid with unique biophysical properties”. *Progress in Lipid Research* 54, 53-67 (2014)
3. Ying Liu, Buck S. Samuel, Peter C. Breen and Gary Ruvkun. “Caenorhabditis elegans pathways that surveil and defend mitochondria”. *Nature* 508, 406-410 (2014)
4. Félix M. Goñi, Jesús Sot and Alicia Alonso “Biophysical Properties of sphingosine, ceramides and other simple sphingolipids”. *Biochemical Society Transactions* 42, 1401-1408 (2014).
5. JW Park, WJ Park and AH Futerman. “Ceramide synthases as potential targets for therapeutic intervention in human diseases”. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1841, 671-81 (2014).

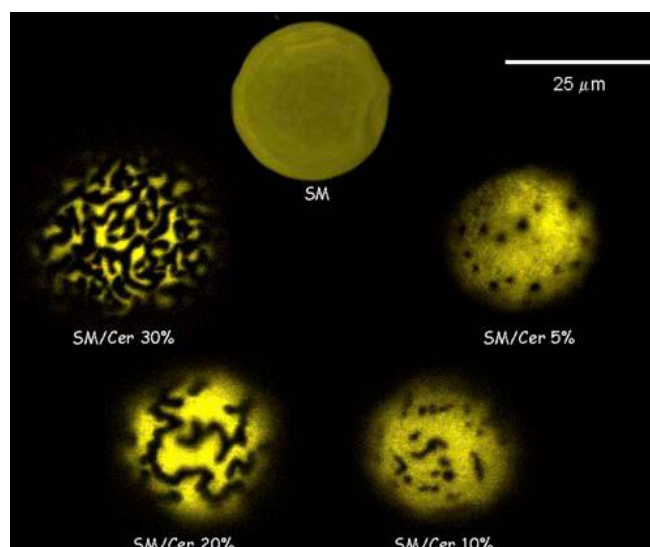


Figura 1. Dominios ricos en ceramida en vesículas unilamelares gigantes (GUV) compuestas por esfingomielina y ceramida [J. Sot, L.A. Bagatolli, F.M. Goñi and A. Alonso. *Biophys J.* 90, 903-914 (2006)].