

SEBBM DIVULGACIÓN

LA CIENCIA AL ALCANCE DE LA MANO



La Lipoproteína Lipasa: una enzima peculiar y cinco problemas metabólicos que resolver

DOI: http://dx.doi.org/10.18567/sebbmdiv_RPC.2016.11.1

M. Dolores López Tejero

Departamento de Bioquímica y Biomedicina Molecular, Facultad Biología Universidad de Barcelona

Biografía

Dolores es licenciada y doctora en Ciencias Biológicas por la Universidad de Barcelona. Realizó la Tesis doctoral bajo la dirección de los Dres Emilio Herrera y Miquel Llobera, sobre los efectos metabólicos del alcohol in utero en el desarrollo postnatal de la rata. Realizó el postdoctorado en el INSERM (Toulouse y Estrasburgo) y posteriormente ha colaborado con grupos de Boston.

Actualmente es Profesora titular en el Departamento de Bioquímica y Biomedicina Molecular. Imparte docencia en diferentes Grados de la Facultad de Biología y es la Responsable de Calidad del grupo de investigación, con certificación ISO 9001:2008 y dirigido por el Dr. Miquel Llobera (<http://www.bq.ub.es/LPL/castella/persones.php>).

Su trayectoria investigadora abarca desde el estudio del metabolismo de aminoácidos, lípidos o etanol, hasta el de marcadores de diagnóstico clínico de atrofia intestinal de la que es autora de una patente. Actualmente está interesada en la purificación y el estudio proteómico de la Lipoproteína Lipasa.

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

HEMEROTECA:

http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/la-ciencia-al-alcance-de-la-mano-articulos-de-divulgacion_29

Resumen

Los triacilglicéridos se transportan por sangre en forma de lipoproteínas, que son metabolizadas gracias a una enzima especial: la Lipoproteína Lipasa (LPL). Su localización extracelular supone que su regulación sea lenta (del orden de horas), pero se ha descrito también un mecanismo que explicaría su regulación rápida en minutos, en situaciones como el estrés.

Summary

Triacylglycerols are transported by the blood as lipoproteins, which are metabolized through a special enzyme: Lipoprotein Lipase (LPL). Its extracellular location means that its regulation is slow (on the order of hours) but also it has been described a mechanism which would explain a rapid regulation in minutes, in situations such as stress.

Nuestros órganos realizan funciones especializadas y para ello necesitan relacionarse metabólicamente entre sí: han de intercambiarse aminoácidos, monosacáridos, lípidos, etc. Lo hacen a través de un sistema "postal" rápido y eficiente: el torrente sanguíneo (Figura).

Primer problema: todo lo que es soluble en agua es fácil de transportar a través de la sangre, pero... ¿cómo se transportan los lípidos si son

insolubles en agua? Pues empaquetados en agregados que presentan una parte externa hidrofílica y un núcleo interno hidrofóbico: son las llamadas "lipoproteínas" (LP), esferas formadas por lípidos y proteínas (apolipoproteínas) (1). Su parte externa, rica en proteínas y fosfolípidos, es soluble en agua y su parte interna presenta la carga hidrofóbica que se va a transportar: los triacilglicéridos (TAG, formados por tres ácidos grasos unidos a un glicerol) y el colesterol (2).

Segundo problema: en sangre, las LP procedentes del intestino están en forma de quilomicrones (QM), que son tan grandes como una bacteria. Ese gran tamaño hace que sea prácticamente imposible que lleguen a entrar dentro de las células. Por tanto, ¿cómo se podrán poner en contacto los lípidos que transportan estas LP con la enzima adecuada (lipasa) para poder metabolizarlos? Pues habrá que transportar la lipasa desde el interior de las células que la sintetizan hasta el torrente sanguíneo y que allí actúe, expuesta en el exterior celular. Así los ácidos grasos libres resultantes, de tamaño mucho más pequeño, podrán ser transportados hacia el interior de la célula. Es decir, que existe una lipasa de lipoproteínas (Lipoproteína Lipasa, LPL) que se sintetiza en el interior de las células de los tejidos y después de madurar, es exportada a la luz de los capilares sanguíneos, atravesando el endotelio capilar (3, 4).

Pero ¡al llegar al torrente sanguíneo la LPL sería arrastrada y escaparía del tejido! **Tercer problema:** para que esto no pase la LPL queda "anclada"

(en forma dimérica) al revestimiento interno de los capilares y de los grandes vasos (endotelio), mediante cadenas de azúcares especializados (parecidos a la heparina) (4). Así, todos los tejidos (excepto el hígado) tienen actividad LPL en sus capilares. La modificación de su actividad (mediante control hormonal) regula el tráfico de TAG en todo el organismo (Figura). Pero resulta que, al estar localizada en el exterior de la célula, no se puede regular por los mecanismos celulares habituales, ¿cuarto problema? La única posibilidad para modificar su actividad es que fuera muy inestable, es decir que esté activa poco tiempo (su vida media es de aproximadamente media hora) y que la que se degrada se vaya reponiendo con nueva enzima intracelular. Eso es lo que ocurre realmente: cuando la célula necesita bajar la actividad LPL, disminuye su síntesis y por tanto su exportación. Al no llegar más LPL al endotelio, su actividad irá disminuyendo lentamente (cada media hora a la mitad). Por ejemplo, después de ingerir alimentos aumenta la actividad LPL en el adiposo, de forma que los TAG de los QM se dirigirán preferentemente hacia el adiposo. La LPL los hidrolizará a ácidos grasos libres que serán captados por las células del adiposo, donde serán almacenados después de ser transformados de nuevo en TAG (4). Durante el ayuno, por el contrario, disminuye su actividad en dicho tejido y simultáneamente aumenta la de otra lipasa intracelular (sensible a hormonas), que hidroliza los TAG almacenados liberando así los ácidos

grasos a la sangre. Algunos de ellos son captados directamente por los tejidos periféricos y otros por el hígado, que los empaqueta en otro tipo de LP de muy baja densidad, las VLDL. Estas VLDL no serán captadas de nuevo por el adiposo porque su actividad LPL ahora es muy baja, sino que serán consumidas por otros tejidos (músculo), en los que la actividad LPL está aumentando. De esta forma el músculo disminuirá su consumo de glucosa sanguínea que quedará asequible para el consumo del cerebro.

Sin embargo, queda un quinto problema: ¿qué pasa si hay que regular la LPL rápidamente? Por ejemplo, si nos ataca un león habrá que aportar substratos rápidamente a los músculos para que tengan energía y nos permitan "luchar o huir", ¡nos va la vida en ello! Como en el caso del ayuno, hay que disminuir la actividad LPL del adiposo para que sus células pasen de importar TAG a exportar ácidos grasos libres. Pero ahora este proceso ha de ocurrir muy rápidamente, no podemos esperar unas cuantas horas... uf ¡qué estrés! El depredador nos está mirando con una expresión que aclara demasiado sus intenciones. Ante un estrés agudo hemos comprobado que la actividad LPL del adiposo disminuye a la vez que aumenta en plasma. ¿Cómo ocurre? Resulta que con el estrés se activa la enzima óxido nítrico sintasa endotelial, que produce óxido nítrico (NO). Este gas difunde libremente a través de las membranas y participa en el control de diversos procesos fisiológicos a nivel local, como la

regulación del tono vascular. Hemos comprobado que el NO interactúa con la LPL de los capilares del tejido, modificando su afinidad y liberándola de su anclaje endotelial (5-7). ¡Sí, la LPL se puede regular rápidamente, el adiposo puede cambiar de importador a exportador de energía en pocos segundos para poder abastecer al músculo y nosotros escaparnos del león!

Referencias

1. <https://es.wikipedia.org/wiki/Lipoproteína>
2. <https://www.youtube.com/watch?v=h241spq nzUk>
3. <https://www.youtube.com/watch?v=R6xranC ar60>
4. Una animación sobre la LPL realizada por nuestro grupo de investigación (autor Dr. Miquel Llobera) <http://www.bq.ub.es/LPL/imatges/lipoprotein-lipase-LPL.swf>. Elipsesverdes = LPL; trazosnaranjas = ácidosgrasos; trazosazules = glicerol; trazosmarrones = cadenas de azúcares. La administración intravenosa de heparina (botón "heparina") libera la LPL de su anclaje.
5. *Retroperitoneal white adipose tissue lipoprotein lipase activity is rapidly down-regulated in response to acute stress.* A Casanovas et al., *J. Lipid Res.* 48: 863-867, 2007. <http://www.jlr.org/content/48/4/863.full.pdf+html>
6. *Nitric oxide and the release of lipoprotein lipase from white adipose tissue.* D Ricart-Jané et al. *Cell Physiol Biochem* 22: 525-530, 2008. <http://www.karger.com/Article/Pdf/185526>
7. *Lipoprotein lipase is nitrated in vivo after lipopolysaccharide challenge.* A Casanovas et al. *Free Radical Biol. Med.* 47: 1553-1560, 2009. https://www.researchgate.net/publication/26775580_Lipoprotein_lipase_is_nitrated_in_vivo_after_lipopolysaccharide_challenge

Figura: La LPL dirige el flujo de los triacilglicéridos en el organismo. AA = aminoácidos. QM = quilomicrones (lipoproteínas procedentes del intestino); VLDL = lipoproteínas de muy baja densidad (procedentes del hígado); LPL = Lipoproteína Lipasa; TAG = triacilglicéridos. HSL = Lipasa Sensible a Hormonas. Autor: Dr. Miquel Llobera.

