
Bases del metabolismo del colesterol

M.A. LASUNCIÓN y E. HERRERA

INTRODUCCIÓN

El colesterol es un componente esencial de todos los tejidos, ya que forma parte de la estructura de las membranas celulares y es precursor inmediato de una serie de sustancias esenciales como las vitaminas, las hormonas esteroideas y los ácidos biliares. Por este motivo, todas las células tienen colesterol o compuestos que se asemejan mucho a él, como es el hopano y sus derivados, que reciben, en global, el nombre de *hopanoides*, los cuales proceden de la misma molécula precursora, el escualeno. Estos hopanoides se encuentran en bacterias y en algunas plantas, así como en petróleo crudo y sedimentos de más de 500 millones de años, en proporciones bastante altas; se cree en la actualidad que éstos, junto con el colesterol, constituyen las biomoléculas más abundantes del planeta¹. En el proceso evolutivo de los seres vivos, el colesterol no llegó a formarse hasta que la atmósfera fue aerobia, lo cual justifica que su presencia se circunscriba a las células eucariotas, mientras que los hopanoides se encuentran en las procariotas.

El colesterol del organismo procede, bien de su absorción intestinal en la dieta, bien de su síntesis *de novo* a partir de acetil-CoA. Esta síntesis tiene lugar en casi todos los tejidos, aunque es activa, sobre todo, en el hígado, en las cápsulas suprarrenales, en la piel, en el intestino y en la aorta.

En general, una mayor proporción de colesterol procede de síntesis endógena al compararlo con el que es absorbido en la dieta y la suma de ambos procesos supera la cantidad de colesterol que es consumida². Ello provoca que el exceso de colesterol

sea metabolizado y/o excretado, para así mantener un equilibrio. Por desgracia, los mamíferos carecemos de las enzimas necesarias para degradar el núcleo de la molécula del colesterol, por lo que tan sólo podemos modificar ligeramente su estructura. Debido a ello, el colesterol es excretado del organismo en forma inalterada o tras su transformación en ácidos biliares o en hormonas esteroideas.

La cantidad de colesterol en la dieta varía de forma importante de un día a otro, lo que obliga a que existan mecanismos de control que permitan mantener el balance entre las velocidades de síntesis y excreción en relación con el que es absorbido. En general, estos mecanismos de control funcionan de forma correcta y garantizan la disponibilidad de las cantidades adecuadas de colesterol para satisfacer las necesidades de los distintos tejidos. En situaciones patológicas, tiene lugar un desequilibrio de esos procesos y ello conlleva un incremento en los niveles circulantes de colesterol o un exceso del colesterol que es eliminado por vía biliar. En el primer caso, los ésteres de colesterol pueden llegar a acumularse en las células de la pared arterial y dar lugar al desarrollo de la aterosclerosis. En el segundo, la bilis puede llegar a sobresaturarse de colesterol y terminar precipitando, lo que da lugar a cálculos biliares.

Tanto la abundancia y universalidad del colesterol y de sus derivados en los seres vivos como sus implicaciones clínicas ponen de manifiesto la importancia y el interés de esta molécula, que, de hecho, es la molécula sobre cuyas investigaciones se han obtenido mayor número de galardones³.

En el presente capítulo van a revisarse los procesos que participan en la absorción y biosíntesis del

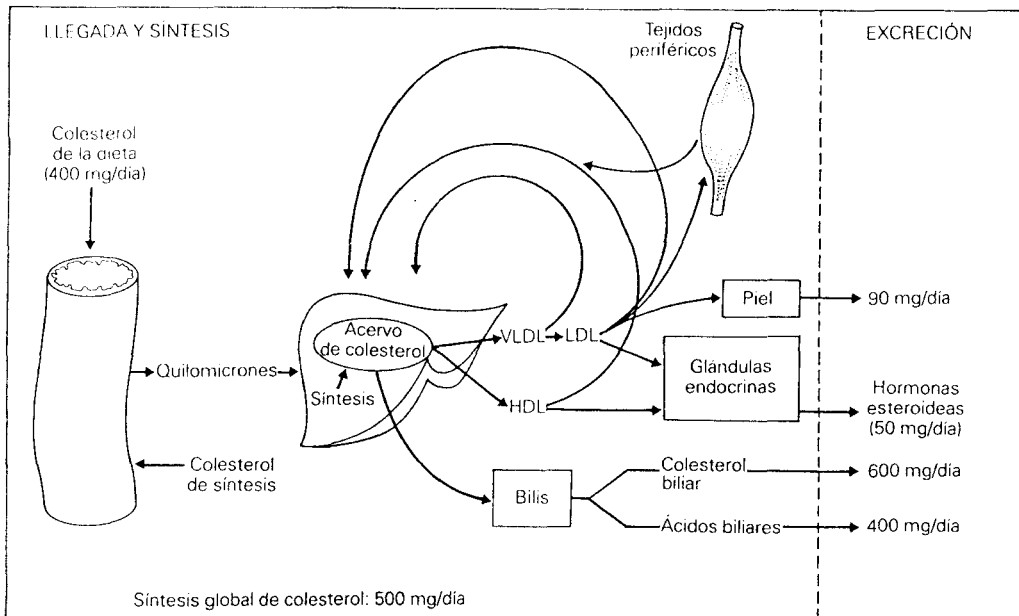


Figura 3.8. Esquema del flujo de colesterol en el organismo.

de colesterol derivado de la dieta. A su vez, el hígado sintetiza varias lipoproteínas que transportan el colesterol a los tejidos y también partículas lipoproteicas que llevan al hígado el colesterol de los tejidos extra-hepáticos para su eliminación por vía biliar.

El transporte del colesterol por el plasma y su captación por determinados tejidos tiene lugar en forma de lipoproteínas, las cuales interactúan con receptores específicos que se encuentran en estos tejidos. De forma esquemática, este intercambio de colesterol entre los distintos tejidos se resume en la figura 3.8, donde se indican las cantidades aproximadas de éste en un hombre normal.

ESTRUCTURA Y COMPOSICIÓN DE LAS LIPOPROTEÍNAS

Para su transporte por el torrente circulatorio, los lípidos muy apolares, como los triglicéridos y el colesterol, se asocian con fosfolípidos y proteínas específicas denominadas *apolipoproteínas* (o de manera más común, *apoproteínas*), que constituyen partículas pseudomiscelares solubles en agua y que reciben el nombre de *lipoproteínas*. Así pues, las lipoproteínas son el vehículo de transporte de esos lípidos por la sangre, de unos tejidos a otros.

Las diversas lipoproteínas del plasma tienen estructura y composición muy distintas, según su ori-

gen y la etapa de su metabolismo en que se encuentran. Tienen una apariencia esférica, con su parte interior (conocida también como «núcleo» o «corazón») de naturaleza hidrofóbica y oleosa, constituida por lípidos apolares (ésteres de colesterol y triacilglicéridos). Ese núcleo está recubierto por una monocapa de lípidos anfipáticos, que tienen características de surfactantes o detergentes (fosfolípidos y colesterol libre), y de las apoproteínas específicas. Algunas de estas apoproteínas también presentan características anfipáticas, con sus aminoácidos polares orientados hacia el exterior de la lipoproteína y los apolares hacia el núcleo, y ello contribuye a dar una mayor estabilidad a la partícula.

En el plasma se han identificado cinco clases principales de lipoproteínas (tabla 3.1), de acuerdo con sus propiedades fisicoquímicas y las consecuentes diferencias de comportamiento en los métodos clásicos de separación (ultracentrifugación y electroforesis):

1. Quilomicrones.
2. *Lipoproteínas de muy baja densidad*, también conocidas como *VLDL* por su abreviatura inglesa, o *lipoproteínas pre-β*, por su desplazamiento electroforético.
3. *Lipoproteínas de densidad intermedia*, conocidas también como *IDL* por su abreviatura inglesa.

TABLA 3.1
Características fisicoquímicas y vida media de las lipoproteínas del plasma humano

	QM	VLDL	IDL	LDL	HDL ₂	HDL ₃	Lp(a)
Densidad (g/mL)	< 0,95	0,95-1.006	1.006-1.019	1.019-1.063	1.063-1.125	1.125-1.215	1,05-1,11
Peso molecular (D)	> 4×10 ⁵	5-10×10 ⁶	3-5×10 ⁶	2-4×10 ⁶	3×10 ⁶	1,8×10 ⁵	4,6-5,6×10 ⁶
Diámetro (nm)	100-5.000	30-80	20-35	18-25	9,5-12	6,5-9,5	21-26
Sf (10-13 cm/sg/dina/g)	> 400*	20-400*	12-20*	0-12*	4,8-6,1**	1,7-4,1**	—
Migración electroforética	Origen	pre-β	β	β	α	α	pre-β
Vida media	1 hora	1-3 horas	1-3 horas	2-3 días	5-6 días	5-6 días	3 días

* Sf determinada a una densidad de 1.006 g/mL.

** Sf determinada a una densidad de 1.210 g/mL.

4. Lipoproteínas de baja densidad, LDL o lipoproteínas β.

5. Lipoproteínas de alta densidad, HDL o lipoproteínas α. Las HDL se subdividen, a su vez, en HDL₂ y HDL₃, ya que como comentaremos más adelante, estas subfracciones se diferencian por sus características funcionales e incluso sus implicaciones clínicas.

Las diferencias en densidad entre las distintas lipoproteínas se deben a las distintas proporciones que existen entre sus fracciones lipídicas y proteicas. Así pues, como puede observarse en la tabla 3.2, las que presentan una mayor proporción de lípidos son los quilomicrones, seguidas de las VLDL. Los lípidos más abundantes de estas lipoproteínas son los triacilglicéridos y por ello estas dos lipoproteínas (quilomicrones y VLDL) reciben el nombre genérico de *lipoproteínas ricas en triacilglicéridos*.

Las lipoproteínas más ricas en colesterol son las LDL, que llegan a transportar hasta el 70 % de todo el colesterol del plasma, mientras que las que en proporción tienen un menor contenido lipídico son las HDL y de ellos predominan los fosfolípidos y el colesterol.

La variación en la abundancia y en la calidad de las *apoproteínas* en las distintas lipoproteínas hace que presenten también diferencias en su punto isoeléctrico y de ahí que su desplazamiento en la electroforesis sea distinto de unas a las otras (tabla 3.1). Precisamente, la denominación que, a veces, reciben de lipoproteínas pre-β (las VLDL), β (las LDL) o α (las HDL) se debe a su migración respectiva en relación con las globulinas del plasma. Las IDL migran entre las globulinas pre-β y β, mientras que los quilomicrones permanecen en el punto de aplicación de la muestra, también denominado «origen» de la electroforesis.

Apoproteínas

Las apoproteínas desempeñan un importante papel en el metabolismo de los lípidos en cuanto a que no sólo mantienen la estructura de las lipoproteínas y permiten su síntesis, sino que también determinan su destino al ser algunas de ellas ligandos de receptores de membrana y al modular otras la actividad de algunas enzimas que actúan sobre las lipoproteínas.

Se han identificado más de diez proteínas con estas características¹². En la tabla 3.3 se resumen sus características y funciones. A su vez, en la tabla 3.4 se presentan algunos datos sobre su concentración en el plasma humano y su distribución en las lipoproteínas plasmáticas.

La apo A-I es la apoproteína más abundante de las HDL. Se sintetiza en el intestino y el hígado. La intestinal es liberada a la circulación asociada con los quilomicrones, pero en la sangre es transferida a las HDL, mientras que la hepática sale directamente a la circulación asociada con las «partículas nacientes de HDL», lo que constituye una parte estructural fundamental para estas lipoproteínas. Es activadora de la *lecitín colesterol aciltransferasa (LCAT)*, que es una enzima plasmática que actúa sobre las HDL y cataliza la formación de ésteres de colesterol y lisofosfatidil colina a partir del colesterol libre y de lecitinas. Una segunda función que se le asigna a la apo A-I es la de ligando de un receptor de membrana. En macrófagos y en hepatocitos, los datos sugieren que la apo A-I media el proceso de endocitosis que sufren las HDL. Otros tipos celulares disponen de lugares de unión para esta apoproteína y, tras su unión, se ha propuesto que se desencadena la salida de colesterol hacia la HDL. Una última función de la apo A-I es la de estabilizar la prostaciclina, lo que constituye una conexión entre el metabolismo de las lipoproteínas y la fisiología del endotelio.

TABLA 3.2
Composición porcentual de las lipoproteínas del plasma humano

	QM	VLDL	IDL	LDL	HDL ₂	HDL ₃	Lp(a)
Proteínas	0,5-2,0	8	19	22	40	56	29
Triglicéridos	86	55	23	6	5	3	5
Colesterol esterificado	3	12	29	42	17	13	36
Fosfolípidos	7	18	19	22	33	25	21
Colesterol libre	1	7	9	8	5	3	9

TABLA 3.3
Características y función de las apoproteínas del plasma humano

	PM	n° aa	pl	Origen	Cromosoma	Función
apo A-I	28.300	243	5,85; 5,65; 5,52; 5,40; 5,36	Intestino Higado	11	Activación LCAT Unión a receptor HDL (?) Factor estabilizador de PGI ₂
apo A-II	17.400 (dímero)	2 x 77	5,16; 4,89; 4,58; 4,31	Intestino Higado	1	(?)
apo A-IV	45.000	376	5,15	Intestino	11	Activación LCAT Facilita transferencia de apo C-II
apo B-100	549.000	4.536	-	Higado	2	Biosíntesis VLDL Unión al receptor B/E
apo B-48	264.000	2.152	-	Intestino	2	Biosíntesis QM
apo C-I	6.550	57	7,5	Higado	19	Activación LCAT
apo C-II	8.850	79	4,86; 4,69	Higado	19	Activación LPL
apo C-III	8.750	79	5,02; 4,82; 4,62	Higado	11	Inhibición LPL y reconocimiento de la apo E por el receptor
apo D	32.500	-	5,20; 5,08; 5,00	Higado	3	Forma complejos con la LCAT
apo E	34.200	299	6,02; 5,89; 5,78; 5,64	Higado Macrófagos	19	Unión a receptor E y al B/E
apo F	28.000	-	3,7	-	-	-
apo G	72.000	-	-	-	-	-
apo H	43.000-54.000	-	5,6-6,4	-	-	Activación de LPL en presencia de apo C-II
apo SAA (pobre en treonina)	11.700	104	6,0; 6,5	-	-	-
apo(a)	419.000 a 838.000	-	-	Higado	6	Inhibición del plasminógeno

TABLA 3.4
Niveles de apoproteínas y su distribución en las lipoproteínas del plasma humano

	(mg/dL)	(mg/100 mg proteína)						
	Niveles en plasma	QM	VLDL	LDL	HDL	HDL	Lp(a)	d > 1,21
apo A-I	100-150	0-5	-	-	70	65	-	+
apo A-II	30-50	0,1	-	-	10	20	-	-
apo A-IV	15	10	-	-	-	+	-	+++
apo B-100	80-100	-	35-40	95-100	-	-	40-60	-
apo B-48	- ²	20-25	-	-	-	-	-	-
apo C-I	4-7	5-10	3	+	+	+	-	-
apo C-II	3-8	15	7-8	+	+	+	-	-
apo C-III	8-15	35-40	35-40	+	10	5	-	-
apo D	5-6	1	+	-	+	1,2	-	+++
apo E	3-6	5	5-10	+	1-10	+	-	-
apo F	2	-	-	+	+	+	-	-
apo G	6-10	-	-	-	+	++	-	+
apo H	10-16	+	+	-	+	+	-	+++
apo SAA	- ³	-	+	-	+	++	-	-
apo(a)	0-150	+	+	- ⁴	- ⁴	-	40-60	-

¹ La cruz indica presencia, pero sin poder darse un dato cuantitativo.

² La apo B-48 se encuentra en el plasma sólo durante el periodo absorptivo.

³ La apo SAA es una proteína de fase aguda y aparece en el plasma sólo en ciertos estados patológicos o tras la agresión.

⁴ La apo(a), como constituyente de la Lp(a), se detecta por ultracentrifugación en las fracciones de LDL y de HDL.

La apo A-II se encuentra también en las HDL como la segunda apoproteína más abundante de ellas, pero también aparece en menor proporción en otras lipoproteínas. Se sintetiza en el hígado y además de desempeñar un papel estructural en las HDL, se ha propuesto su participación en el anclaje o retención de la LCAT sobre estas lipoproteínas. La apo A-IV se sintetiza tanto en el intestino como en el hígado y aunque se encuentra en los quilomicrones recién sintetizados, es minoritaria en todas las lipoproteínas y su papel funcional no es evidente; no obstante, se conoce que constituye un complejo ternario junto con la LCAT y las HDL₃, y que es capaz de enlazarse con afinidad a las membranas celulares.

Existen dos formas de apo B, la B-100 y la B-48, que desempeñan un papel esencial en la formación de las VLDL y de los quilomicrones, respectivamente, y en la eliminación o «aclaramiento» de las IDL y LDL. La apo B-100 es una proteína de 4.536 aminoácidos, mientras que la B-48 posee 2.152, con un peso molecular del 48 % aproximadamente de la anterior. De hecho, la apo B-48 no es más que el fragmento NH₂-terminal correspondiente de la apo B-100. Ambas proceden del mismo gen, que se expresa de forma diferente según el tejido. Esto es debido a que el mRNA correspondiente, que en principio llevaría la información para sintetizar apo B-100, en el enterocito sufre una modificación, de manera que la traducción se detiene en el aminoácido

2.152¹³. De esta manera, la apo B-48 se sintetiza en el intestino y permite la síntesis y la secreción de los quilomicrones, mientras que la apo B-100 se sintetiza en el hígado y se encuentra en las VLDL, las IDL y las LDL. La apo B-100 constituye, además, el factor de reconocimiento de las LDL por receptores específicos que se encuentran tanto en el hígado como en tejidos extrahepáticos y de esta forma representa un papel fundamental en la captación por esos tejidos del colesterol transportado en estas lipoproteínas. La apo B-48 no es ligando de ningún receptor conocido.

Las apos C son apoproteínas de bajo peso molecular (tabla 3.4), de las que existen tres formas diferentes: apo C-I, C-II y C-III, que aparecen en todas las lipoproteínas circulantes, a excepción de las LDL. Se sintetizan, sobre todo, en el hígado y en menor proporción en el intestino. La apo C-I parece activar la LCAT y ello permite explicar la presencia de niveles normales de colesterol esterificado en pacientes deficientes en apo A-I, que es el principal activador de esta enzima. La apo C-II es el cofactor de activación de la lipoproteína lipasa (LPL), que es la enzima que cataliza la hidrólisis de los triacilglicéridos en las lipoproteínas ricas en ellos, las VLDL y los quilomicrones. Por ello, los pacientes que poseen deficiencia de apo C-II desarrollan unas intensas hipertriglicéridemias como consecuencia de un reducido catabolismo de estas lipoproteínas. La apo C-III es la más abundante de las apos C y se presenta en dis-

estas formas poliméricas en función de su contenido en ácido siálico. Por ello, se conocen las apo C-III-0, C-III-1 y C-III-2, de acuerdo con que tengan una, dos o ninguna moléculas de ácido siálico incorporadas al final de su residuo hidrocarbonado. La función de la apo C-III es inhibir la *lipoproteína lipasa* y también impedir el reconocimiento de los quilomicrones y de los VLDL por el receptor hepático de apo E.

La apo E se presenta en quilomicrones, VLDL y HDL, y se sintetiza en el hígado y en los macrófagos. Es una proteína polimórfica por derivarse de alelos determinados de forma genética, procedentes de un locus único. A esta variabilidad genética hay que sumarle el diferente grado de sialización que pueden sufrir en la postranslación. Ello da lugar a la aparición en la población de tres fenotipos homocigotos (E2/2, E3/3, E4/4) y otros tres heterocigotos (E4/2, E3/2 y E4/3). El fenotipo E3/3 es el más abundante en la población; asimismo, se conoce que los pacientes con hiperlipoproteinemia del tipo III presentan el fenotipo E2/2, pero sólo una pequeña proporción de los E2/2 desarrollan hiperlipemia. Las apos E facilitan el reconocimiento de las lipoproteínas que se forman en el catabolismo de los quilomicrones y las VLDL (los *remanentes* y las *IDL*, respectivamente) por receptores hísticos específicos, y de esta forma contribuyen también al aclaramiento del colesterol que transportan esas lipoproteínas.

Existen también otras apoproteínas, como la apo D, la apo F, y la apo G, pero aún no se conocen en detalle sus características estructurales ni funcionales.

Por último, la apo (a) es un polipéptido con un alto polimorfismo, con pesos moleculares que oscilan entre 400 y más de 800 kD. Se sintetiza en el hígado y se asocia con la apo B-100 por un puente disulfuro, que constituye la denominada lipoproteína (a) o Lp(a). Esta lipoproteína posee una composición en lípidos semejante a las LDL pero presenta diferencias en cuanto a la densidad y movilidad electroforética. La concentración de Lp(a) es muy variable entre las personas y hay quien carece prácticamente de ella y quien supera los 100 mg/dL. La concentración está inversamente correlacionada con el peso molecular de la forma de apo(a) que se sintetice. El metabolismo de esta lipoproteína no se conoce bien, pero estudios recientes la revelan como un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular. Ello encuentra su explicación en que la apo(a) presenta una alta homología estructural con el plasminógeno, lo cual le permite competir con ese zimógeno por la unión a sus aceptores celulares y así disminuir la síntesis de plasmina. Esa homología estructural también le capacita a la apo(a) el enlazarse a la fibrina y al fibrinógeno. En definitiva, una alta

concentración de Lp(a) podría inhibir de forma competitiva la capacidad fibrinolítica del organismo y conllevar la prolongación de la vida del trombo.

ENZIMAS QUE PARTICIPAN EN EL METABOLISMO DE LAS LIPOPROTEÍNAS

En la primera parte de este capítulo se han descrito varias enzimas que participan en el metabolismo intracelular del colesterol: la *colesterol esterasa* o *colesterol éster hidrolasa*, que cataliza la hidrólisis de ésteres de colesterol en la formación de colesterol y ácidos grasos libres; la *acil-coenzima A colesterol aciltransferasa* o *ACAT*, que cataliza la síntesis de ésteres de colesterol a partir de acil-CoA y colesterol libre; y la *3-hidroximetil-glutaril-CoA reductasa* o *HMG-CoA reductasa*, que cataliza la enzima clave de la síntesis del colesterol (reducción del 3-hidroximetil-glutaril-CoA a ácido mevalónico, con oxidación de dos moléculas de NADPH y formación de la coenzima-A). Puesto que en el metabolismo de las lipoproteínas se produce la descarga de colesterol en los distintos tejidos, estas enzimas participan de forma activa en su destino y/o metabolismo intracelular, por lo que deben considerarse también enzimas que participan en el metabolismo de las lipoproteínas. Junto con ellas, hay otras enzimas y proteínas que actúan de forma más directa sobre las lipoproteínas que circulan en la sangre: la *lipoproteín lipasa* o *LPL*, la *lipasa hepática endotelial* o *LHE*, la *lecitín colesterol aciltransferasa* o *LCAT* y las *proteínas transferidoras de lípidos plasmáticos*. Con el propósito de entender el papel que desempeñan en el metabolismo global de las lipoproteínas, describimos a continuación sus principales características.

Lipoproteín lipasa (LPL)

La *LPL* es una acilglicerol éster hidrolasa que se encuentra en el endotelio vascular de diversos tejidos, donde se ancla por medio de interacciones electrostáticas con moléculas de heparán sulfato²⁷. De esta forma, la *LPL* posibilita la hidrólisis de grandes partículas lipoproteicas del plasma, que por su tamaño no pueden atravesar las paredes endoteliales. Esta enzima desempeña un papel clave en el metabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos, en los quilomicrones y en VLDL. Se ha encontrado en el tejido adiposo, en los músculos esquelético y cardíaco, en el hipotálamo y en la glándula mamaria, y aunque en condiciones normales está ausente en el hígado, hay circunstancias, como la etapa perinatal y la lactancia, en que también se en-

cuentra actividad LPL en este órgano. En las células parenquimatosas de todos estos tejidos, la enzima se sintetiza en forma de proenzima inactiva, y por un mecanismo no claro aún, se transporta al endotelio vascular de los capilares sanguíneos que las irrigan. En este transporte, la proenzima va «madurando» y manifiesta su plena actividad cuando queda anclada en este endotelio vascular (fig. 3.9).

La LPL es una glucoproteína dimérica, con un contenido de hidratos de carbono de un 3-10 %. Su peso molecular es de alrededor 70 kD y, aunque parecen existir similitudes estructurales entre la procedente de distintos tejidos y/o especies, hay aspectos funcionales que las diferencian, como es, según su ubicación, que tengan distintas afinidades a anticuerpos monoclonales o que respondan de forma distinta ante determinados estímulos. Así, por ejemplo, mientras que con el ayuno disminuye su actividad en el tejido adiposo, ésta aumenta en el músculo cardíaco.

Las principales características de la LPL son:

1. Es inhibida por altas concentraciones de cloruro sódico y sulfato de protamina.
2. Posee un pH óptimo alcalino (pH 8,0-8,5).
3. Requiere para su funcionalidad la presencia de un activador específico, la apo C-II, que es precisamente un componente natural de sus sustratos, los quilomicrones, las VLDL y las HDL.
4. Actúa con preferencia sobre los ácidos grasos esterificados en posición Sn-1 (α o α) de los triacilglicéridos.

In vivo y en combinación con alguna aciltransferasa, la LPL llega a hidrolizar por completo una gran proporción de los triacilglicéridos de los quilomicrones y VLDL hasta formar glicerol y ácidos grasos libres, y estos productos son, en parte, captados por el tejido subyacente para su acúmulo y/o metabolismo. Varias unidades de LPL ancladas en el endotelio capilar reconocen su sustrato, VLDL o quilomicrones, con que interactúan gracias a las moléculas de apo C-II que contienen, e inician su acción catalítica hidrolizando los triacilglicéridos que se encuentran en el centro de estas lipoproteínas. De esta forma, al perder parte de los componentes lipídicos de su interior, esas lipoproteínas aumentan de densidad y modifican su configuración, para quedar convertidas en *remnentes*, en el caso de los quilomicrones, o de *IDL* y, por último, en *LDL* en el caso de las VLDL (fig. 3.9).

Dado el importante papel de la LPL en el metabolismo de las lipoproteínas ricas en triacilglicéridos y que determinadas situaciones de hipertrigliceridemia son producidas por deficiencia en esta enzima, tiene interés diagnóstico el determinar su actividad. Por la forma en que se encuentra anclada en el endotelio vascular, en general no hay actividad LPL en

el plasma, pero puede ser liberada a él mediante la administración intravenosa de pequeñas cantidades de heparina, que compite con las moléculas de heparán sulfato a que está unida la enzima. Por ello, la actividad LPL postheparínica en el plasma constituye una prueba clínica, que tiene un importante valor para el diagnóstico de determinados tipos de hiperlipoproteinemias.

Lipasa hepática endotelial (LHE)

La actividad lipásica que se libera al plasma tras la administración de heparina no corresponde tan sólo a la LPL. Una fracción no es inhibible por concentraciones altas de cloruro sódico y sulfato de protamina y, al estar también implicada en el metabolismo de las lipoproteínas y por su procedencia específica del hígado recibe el nombre de *lipasa hepática*, *triacilglicérido lipasa hepática* o *lipasa hepática endotelial* (en abreviatura, *LHE*)²⁵. También se ha demostrado que existe actividad LHE en la corteza de las cápsulas suprarrenales y en los ovarios, aunque es de procedencia hepática pues sólo en este tejido se ha detectado el mRNA correspondiente. Una vez sintetizada en las células parenquimatosas del hígado, es trasladada al exterior, donde también es anclada en el endotelio capilar de manera semejante a la LPL, mediante moléculas de heparán sulfato u otros aminoglucanos sulfatados.

La LHE es una glucoproteína monomérica de 62 kD de peso molecular, cuyas características funcionales se conocen peor que las de la LPL. Hidroliza las uniones acil-ésteres de triacilglicéridos, diacil- y monoacil-gliceroles, fosfoacilglicéridos y las uniones tio-éster de los acil-CoA. Su acción catalítica no requiere la acción activadora de la apo C-II, como, sin embargo, era el caso de la LPL, y tampoco se ha demostrado de manera convincente que su actividad esté modulada por ninguna otra apoproteína.

La LHE parece estar implicada en distintos aspectos concretos del metabolismo de las lipoproteínas:

1. En la transformación de HDL₂ en HDL₃, al actuar en especial por su acción fosfolipásica.
2. En la eliminación de la circulación de los *remnentes de los quilomicrones* y de las IDL, en que al hidrolizar los triacilglicéridos facilitan el desmascaramiento de las apos E que llevan y ello permite que estas partículas lipoproteicas sean reconocidas por los receptores específicos de esas apoproteínas.
3. En la transformación de IDL en LDL y, de hecho, en personas con deficiencia de LHE se ha observado un acúmulo de las primeras lipoproteínas en el plasma.

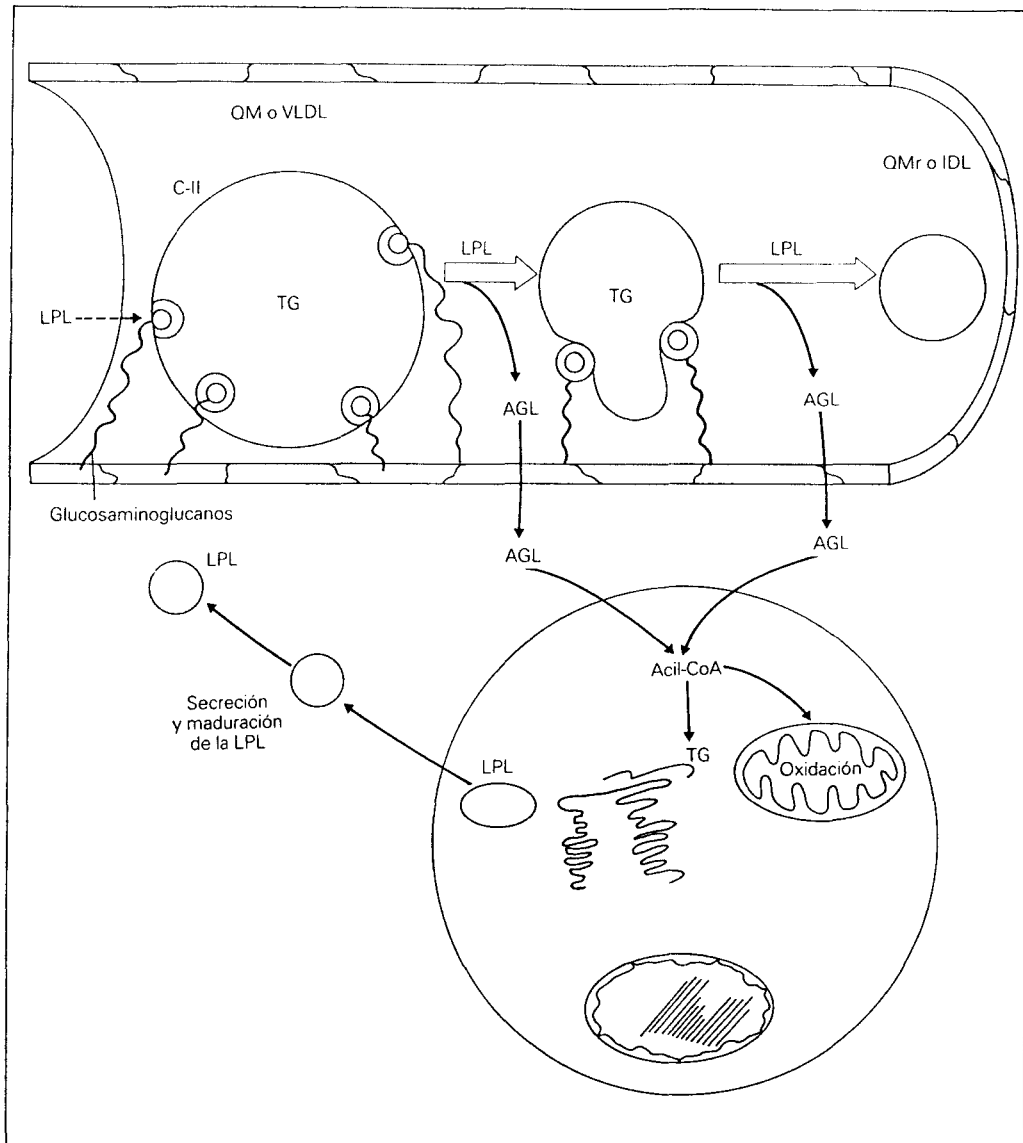


Figura 3.9. Esquema de la síntesis, secreción, anclaje en el endotelio y acción de la lipoproteín lipasa (LPL) en la luz vascular hidrolizando los triglicéridos (TG) de los quilomicrorones (QM) y VLDL, convirtiéndolas en quilomicrorones remanentes (QMr) o en IDL, según el caso. Los ácidos grasos libres (AGL) formados por la acción de la LPL son utilizados por las células para su oxidación o esterificación y depósito.

Lecitín colesterol aciltransferasa (LCAT)

La LCAT se sintetiza en el hígado, pero es segregada a la circulación donde actúa en la superficie de las HDL catalizando la transferencia del ácido graso en posición 2' de la fosfatidilcolina al colesterol¹⁷. Los

productos de la reacción son, por lo tanto, lisolecitina y un éster de colesterol. Realmente, ésta es la principal fuente de colesterol esterificado en el plasma y, por este motivo, la LCAT constituye un factor esencial para la salida del colesterol de los tejidos y su transporte al hígado, para la interconversión de

las subtracciones de HDL y para el mantenimiento de la estructura de otras lipoproteínas circulantes.

La LCAT es también una glucoproteína, con 59 kD de peso molecular, que tiene un contenido bastante alto de ácido siálico (aproximadamente, un 5 % de su molécula) el cual parece constituir un sistema de protección para evitar la rápida eliminación de la enzima circulante por el hígado. Su actividad catalítica es modulada por distintas apoproteínas: la apo A-I es un cofactor imprescindible para su actividad, mientras que las apos C-II, C-III y D, así como un exceso de apo A-II, la inhiben por desplazamiento de la primera. Para su acción catalítica la LCAT posee dos lugares activos, uno de ellos típico de una serinohidrolasa en que la apo A-I facilita la interacción covalente entre el grupo amino terminal de una molécula de lisina y el fosfolípido que actúa como primer sustrato de la reacción y otro en que se produce la transacilación, en este caso la esterificación propiamente dicha del colesterol.

Dada su dependencia de la apo A-I, la LCAT actúa tan sólo sobre las lipoproteínas que contienen esta apoproteína, las HDL. Sin embargo, el colesterol libre utilizado como segundo sustrato de la reacción procede de lipoproteínas distintas a las HDL e incluso de las membranas celulares. Esa transferencia del colesterol libre tiene lugar mediante un gradiente de concentración, por lo que la propia actividad LCAT la favorece, ya que al transformarlo en colesterol esterificado consigue que este gradiente se mantenga (fig. 3.10). A su vez, como describiremos más adelante —también se esquematiza en la figura 3.10— las HDL ceden el colesterol esterificado formado por la acción de la LCAT sobre ellas a otras lipoproteínas y ello contribuye también al mantenimiento de ese gradiente que favorece la transferencia del colesterol libre hacia las primeras.

Proteínas transferidoras de lípidos plasmáticos

En el plasma existen proteínas que facilitan el intercambio de ésteres de colesterol, triacilglicéridos y fosfolípidos entre distintas lipoproteínas¹⁸. Su papel funcional no está aún del todo esclarecido, pero de acuerdo con el intercambio de colesterol libre y esterificado entre lipoproteínas y células comentado en el apartado anterior, se sabe que estas proteínas desempeñan un papel fundamental en la salida del colesterol libre de los tejidos extrahepáticos y del procedente de la dieta para su transporte al hígado. La figura 3.10 recoge la participación de las proteínas transferidoras de lípidos (*LTP*) en el transporte del colesterol derivado de los distintos tejidos y de la dieta al hígado. Las HDL aceptan el colesterol libre de los tejidos extrahepáticos en función del gradiente

de concentración ya comentado. La LCAT realiza su acción catalítica sobre esas HDL gracias a la apo A-I que llevan, y así esterifican ese colesterol libre que habían captado. Mediante la LTP, el colesterol esterificado es transferido de las HDL a las lipoproteínas ricas en triacilglicéridos, a las VLDL y a los quilomicrones, así como a las lipoproteínas derivadas de sus respectivos catabolismos, una vez que han sido transformadas por acción de la LPL, las IDL y LDL en el caso de las VLDL, y los remanentes en el de los quilomicrones. Esas IDL, LDL y remanentes, al transportar el colesterol esterificado que han recibido por mediación de la LTP, son reconocidas por receptores hepáticos específicos y de esta forma son internadas en el hígado. Todo este proceso permite mantener un gradiente de concentración del colesterol libre entre los tejidos periféricos y las HDL, que facilita el denominado *transporte inverso del colesterol*. El proceso es, en verdad, importante, ya que previene el acúmulo de colesterol en los tejidos extrahepáticos, y, por lo tanto, retrasa el desarrollo de la aterosclerosis.

Las *proteínas transferidoras de lípidos* también parecen representar un papel importante en la transferencia de componentes de la superficie de las VLDL y de los quilomicrones a otras lipoproteínas (en particular a las HDL) cuando sobre esas lipoproteínas actúa la LPL y distorsiona su estructura. De la superficie de esas lipoproteínas se transfieren fosfolípidos, colesterol libre e incluso apoproteínas. A su vez, estas *proteínas transferidoras de lípidos* facilitan la redistribución de lípidos neutros no sólo entre las distintas lipoproteínas del plasma, sino también entre las lipoproteínas y las membranas plasmáticas de las células sanguíneas.

Se han identificado dos proteínas transferidoras de lípidos (las denominadas LTP-I y LTP-II), con pesos moleculares de unos 50 kD, y que se diferencian, además de por sus características estructurales, por su respectiva especificidad con relación a los lípidos que transportan. Por motivos de simplicidad, aquí no vamos a diferenciar la LTP-I de la LTP-II y por ello las denominamos de forma genérica *LTP*. Existen, además, diferencias entre especies en cuanto a la presencia o no de estas proteínas, su estructura y su funcionalidad, y ello parece desempeñar un papel importante en las diferencias existentes en el metabolismo de las lipoproteínas entre unas especies y otras, pero aún desconocemos muchos de los aspectos que condicionan estas diferencias e, incluso, el papel funcional de estas proteínas.

METABOLISMO DE LOS QUILOMICRONES

El metabolismo global de los quilomicrones se resume en la figura 3.11¹⁹. Los quilomicrones se sin-

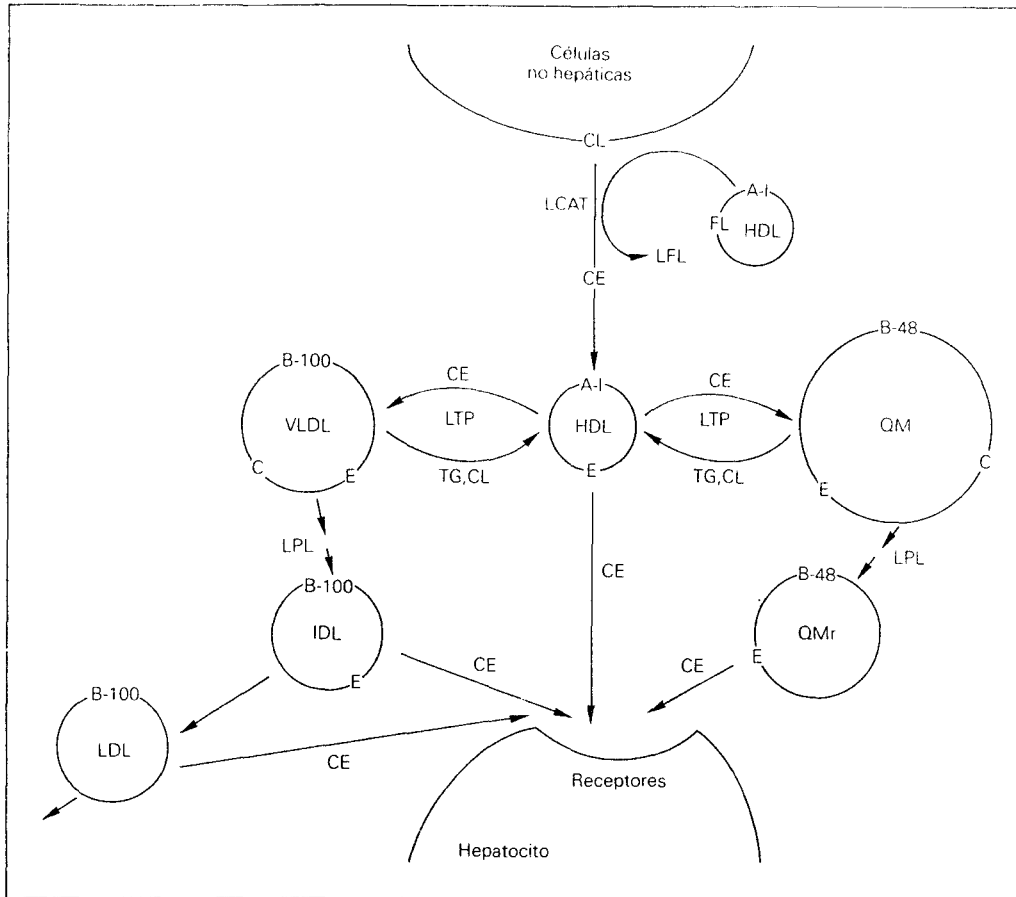


Figura 3.10. Papel de la LCAT y de las proteínas transferidoras de lípidos (LTP) en el metabolismo de los lípidos. Las HDL toman colesterol libre (CL) de las células y la LCAT lo esterifica (CE) a partir de un ácido graso de la fosfatidilcolina (FL), liberándose lisofosfatidilcolina (LFL). Las HDL también pueden recibir CL de otras lipoproteínas. El CE formado puede ser intercambiado por triglicéridos (TG) con las VLDL y los quilomicrones (QM), por acción de la LTP. Algunas HDL, así como las lipoproteínas resultantes de la metabolización de QM y VLDL por la lipoproteína lipasa (LPL), es decir, quilomicrones remanentes (QMr), lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y LDL, pueden ser, por último, captadas por receptores hepáticos. Este último paso significa la captación de CE por el hígado y completa el denominado «transporte inverso de colesterol».

tetizan en las células de la mucosa intestinal de los lípidos derivados de la digestión intestinal de la dieta, que una vez absorbidos y reestructurados se asocian con otros lípidos y con las apoproteínas sintetizadas en esas mismas células, y son descargados a los canalículos linfáticos para ser conducidos, por último, a la sangre. Así pues, los quilomicrones constituyen la forma de vehicular por la sangre en dirección a los distintos tejidos los lípidos de la dieta. Su tamaño depende de la cantidad de triacilglicéridos que contienen, y los ácidos grasos de éstos están en función de los de la dieta, de forma que cambios

en ésta modifican la naturaleza de aquéllos. En las fases de ayuno, el intestino también sintetiza quilomicrones, pero de pequeño tamaño, y quizás utilizan para ello los lípidos biliares y los de las células de descamación que son reabsorbidos. A estos quilomicrones se les ha dado el nombre de *VLDL intestinales* porque su tamaño se asemeja a las VLDL de origen hepático, pero esta denominación ha caído en desuso por prestarse a confusión.

En la fase absorbiva el intestino sintetiza quilomicrones de gran tamaño, en forma de «partículas nacientes». Estas partículas contienen apo B-48, que

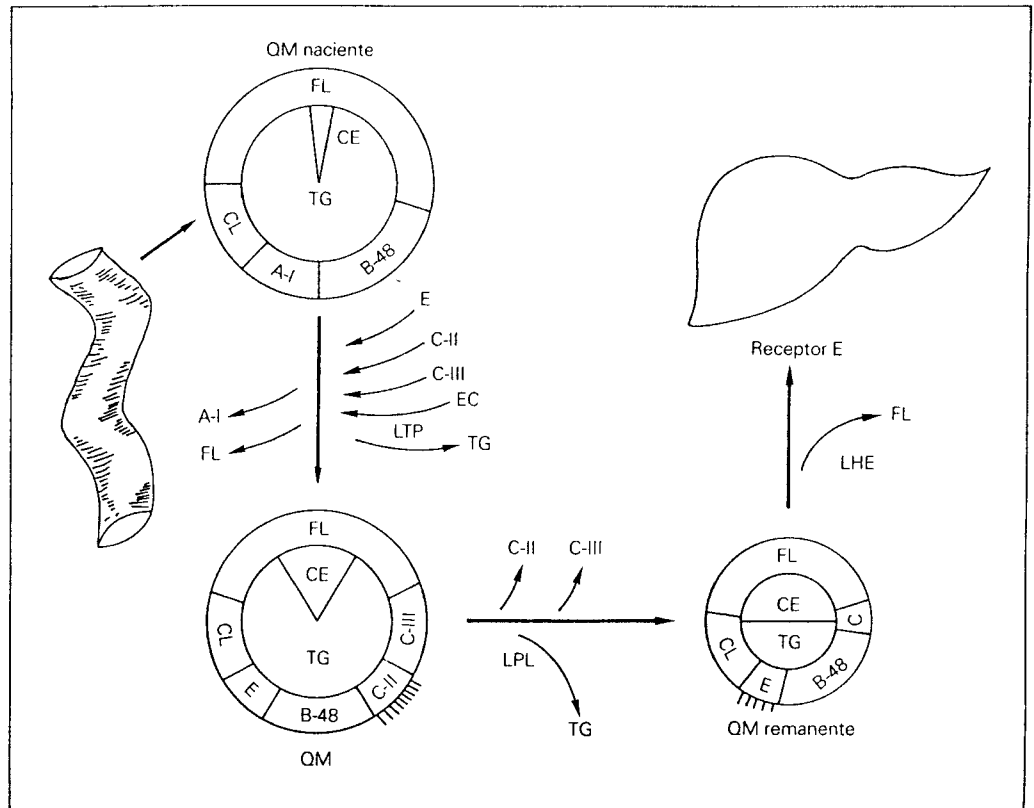


Figura 3.11. Esquema general del metabolismo de los quilomicrones (QM). B-48, E y C representan las apoproteínas respectivas. TG, los triglicéridos; CE, el colesterol esterificado; CL, el colesterol libre; FL, los fosfolípidos; LPL, la lipoproteína lipasa; LHE, la lipasa hepática endotelial; LTP, las proteínas transferidoras de lípidos; LCAT, la lecitina colesterol aciltransferasa.

es imprescindible para la configuración estructural del quilomicrón. También contienen otras apoproteínas y, en particular, las del tipo A (apo A-I, A-II y A-IV). También cabe destacar que las partículas nacientes de quilomicrones tienen muy escasa proporción de colesterol libre y precisamente por ello constituyen unos aceptores estupendos de colesterol libre derivado de las membranas celulares y de otras lipoproteínas. Por los espacios intersticiales, esas partículas nacientes son descargadas a los capilares linfáticos del plexo mesentérico, de donde pasan a los vasos linfáticos y, por último, al torrente circulatorio a través del conducto torácico. En este trasiego, las partículas nacientes de quilomicrones van madurando de forma progresiva. En la linfa reciben colesterol libre y algunas apoproteínas, pero su principal transformación tiene lugar cuando llegan al plasma. Aquí se enriquecen de colesterol

libre y apoproteínas C y E, y por lo tanto aumentan sus componentes de superficie, lo que hace a su vez que aumente también la presión lateral de ésta. Como consecuencia se desprende de esa superficie una cierta proporción de fosfolípidos y toda la apo A-IV. En este proceso de maduración, el quilomicrón también recibe colesterol esterificado por un mecanismo mediado por la LTP y este colesterol esterificado se incorpora al centro de la partícula. Estos intercambios se realizan, con preferencia, con las HDL, que son el sustrato donde actúa la LCAT, que como hemos comentado antes facilita la formación del colesterol esterificado a partir del colesterol libre y a expensas de la hidrólisis parcial de los fosfolípidos. De hecho, se conoce que la actividad de la LCAT favorece este proceso de maduración de los quilomicrones nacientes en sus formas definitivas.

La ganancia de apoproteínas C-II y E en los quilomicrones permite que se lleven a cabo dos pasos fundamentales de su metabolismo: su transformación en «partículas residuales» o *remanentes* y el reconocimiento de éstos por receptores hepáticos para su posterior catabolismo. La presencia de apo C-II provoca que los quilomicrones maduros puedan ser reconocidos como sustratos para la LPL. Esta enzima ubicada en el endotelio capilar hidroliza la mayor parte de los triacilglicéridos de esos quilomicrones y facilita el que los productos del proceso, ácidos grasos libres y glicerol, sean captados por el tejido subyacente para su oxidación y depósito, o permanezcan en la sangre (fig. 3.9). Al perder la mayor parte de los componentes lipídicos que transportaba en su interior, el quilomicrón disminuye de tamaño y su superficie queda distorsionada, de forma que de ella se desprenden componentes como fosfolípidos, colesterol libre y apoproteínas C y A. Estos desprendimientos de la superficie de los quilomicrones se realizan en forma de partículas discoidales sobre las que actúa la LCAT, que las transforma en HDL. Por ello, estas partículas realmente constituyen formas nacientes de HDL, como revisaremos más adelante. De esta manera, los quilomicrones quedan transformados en partículas residuales, denominadas *remanentes*, que son lipoproteínas de menor tamaño que aquéllos, con mayor densidad y en proporción enriquecidas en colesterol y en apo E. Esta configuración les permite ser reconocidos por receptores hepáticos específicos para apo E y quizá también por los receptores B-E (*receptores LDL*). Después de su unión a estos receptores, los remanentes son internados en los hepatocitos por endocitosis y mediante la acción de las enzimas hidrolíticas lisosomales se libera el colesterol que transportaban, el cual entra a participar de manera activa en los distintos aspectos del metabolismo hepático de éste: influye en la síntesis de colesterol y en su esterificación, en la síntesis de ácidos biliares, así como en la de los propios receptores LDL. Así pues, los remanentes de quilomicrones participan en el *transporte inverso del colesterol* y facilitan la vehiculación de una considerable proporción del colesterol circulante hacia el hígado; así contribuyen a su posterior eliminación por la vía biliar.

METABOLISMO DE LAS VLDL

El metabolismo de las VLDL se resume en la figura 3.12²⁷. En ella vemos que en algunas de sus etapas se asemeja al de los quilomicrones, aunque hay diferencias importantes. La primera de ellas es que se forman en el hígado de los lípidos de síntesis en

el propio tejido o de los que llegan a él de la circulación. Estos lípidos se canalizan por el retículo endoplásmico liso para llegar a fusionarse con las apoproteínas (sobre todo, apoproteína B-100) sintetizadas en el retículo endoplásmico rugoso del hepatocito. Este ensamblaje tiene lugar en el aparato de Golgi, donde esas apoproteínas completan su glucosilación y donde se van formando unas vesículas que contienen ya las *partículas nacientes de VLDL* recién sintetizadas. Estas vesículas migran a la membrana basal del hepatocito, donde por exocitosis liberan su contenido, que por el espacio de Disse llega a los sinusoides que dan lugar a la formación de capilares y, por último, descargan su contenido en la circulación sistémica.

Las VLDL nacientes del plasma sufren una serie de cambios que son semejantes a los que les ocurren a los quilomicrones nacientes. Intercambian colesterol libre y esterificado con las HDL en un proceso mediado por la acción de la LCAT sobre éstas y reciben también de las HDL las apoproteínas C y E, así como fosfolípidos (fig. 3.12). Al poseer ya apo C-II en su superficie, las VLDL «maduras», a diferencia de las «nacientes», constituyen un sustrato adecuado para la LPL, que utiliza esta apoproteína como cofactor. Así, la LPL hidroliza los triglicéridos del interior de las VLDL y facilita la captación por el tejido subyacente de los ácidos grasos y el glicerol que se liberan en el proceso. Aquí también se distorsiona la superficie de la partícula y se liberan fosfolípidos y apos C, que son incorporados a las HDL en forma de partículas discoidales. El resultado es que la VLDL, después de la acción de la LPL sobre ella, ha disminuido de tamaño y se ha enriquecido en proporción de colesterol y apo E, y constituye ahora una nueva lipoproteína denominada *IDL*. Una determinada proporción de IDL es reconocida por los receptores hepáticos de apo E o los receptores B-E para ser internadas en el hepatocito, mientras que otras son transformadas en LDL mediante un proceso dependiente de la actividad de la *lipasa hepática endotelial (LHE)*. Este proceso no se conoce de forma adecuada, pero implica un mayor enriquecimiento proporcional en ésteres de colesterol y la pérdida de triacilglicéridos y de las apos E, con lo que las LDL que se forman contienen tan sólo una apoproteína, la apo B-100. El resto de las IDL del plasma formadas a partir de la acción de la LPL sobre las VLDL continúa intercambiando componentes con las HDL en un proceso dependiente de la LTP y de la LCAT, y que supone la transformación directa (sin intervención del hígado) de estas lipoproteínas en LDL. Hay diferencias entre las especies sobre la proporción de IDL que se transforma en LDL por una u otra vía, y en cualquiera de los casos su destino último es el ser reconocidas por los receptores de

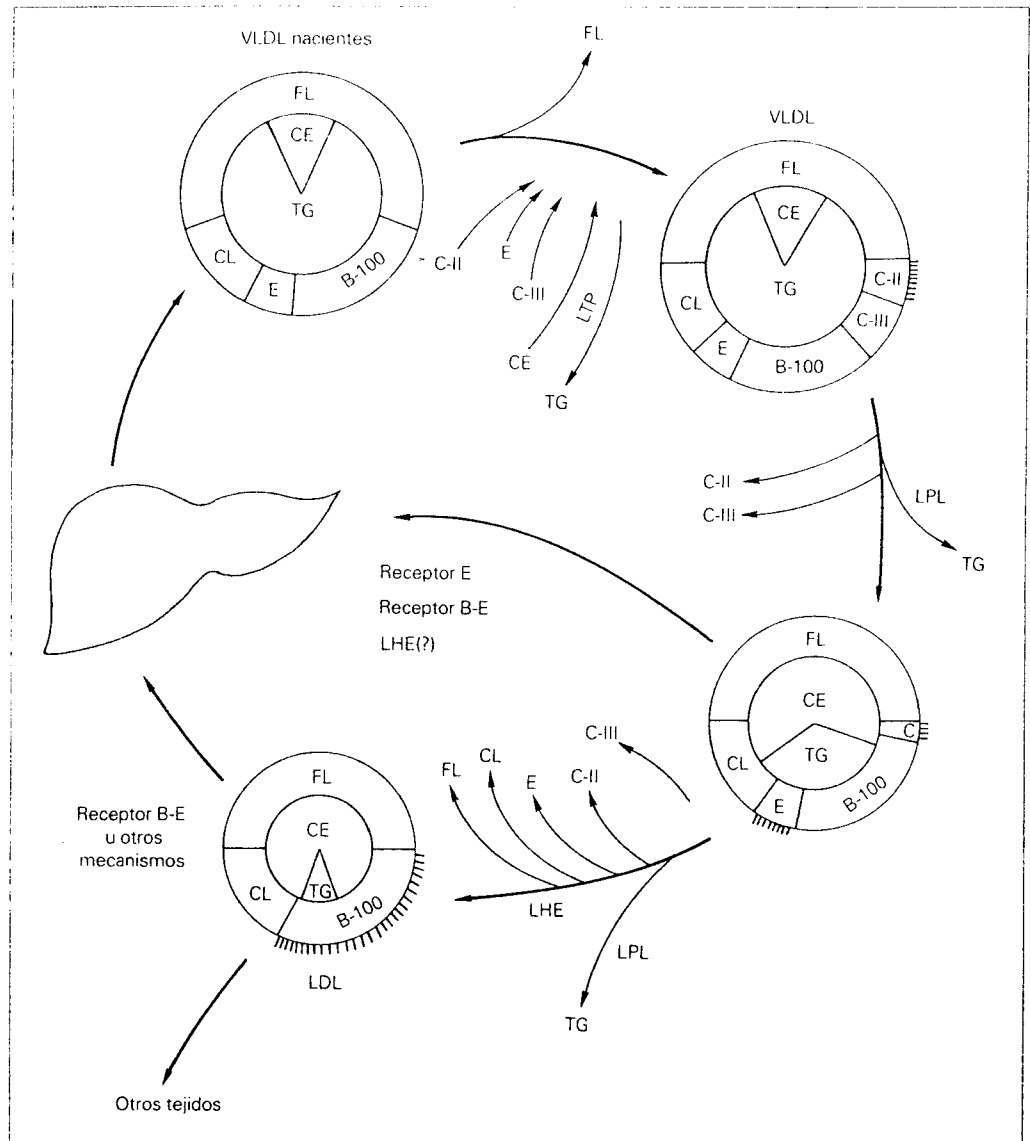


Figura 3.12. Esquema general del metabolismo de las VLDL. Las abreviaturas utilizadas son equivalentes a las de figuras anteriores.

apoproteínas B y E hepáticos y de tejidos periféricos (receptores B-E); para su internación y posterior catabolismo.

METABOLISMO DE LAS LDL

Hemos comprobado en el apartado anterior que las LDL son el producto final de la acción de la LPL

sobre las VLDL. El proceso es complejo y con participación de otros factores (formación de IDL como productos intermedios, receptores hepáticos de apo E, acción de la lipasa hepática endotelial, etc.). Las LDL formadas son de menor tamaño y mayor densidad que sus antecesores, contienen como única apoproteína la apo B-100 y como fracción lipídica más abundante, el colesterol esterificado.

Las LDL son eliminadas del plasma mediante diferentes mecanismos que dependen del tipo de célula de que se trate y del estado de la apo B-100. El órgano más importante en cuanto a la captación de las LDL del plasma es el hígado, seguido por el intestino, las glándulas esteroideogénicas y los macrófagos. El hígado y las adrenales captan las LDL por mediación del *receptor B-100* (denominado también *receptor B-E*, por reconocer también a las apos E, o *receptor de LDL*), mientras que en el intestino y los macrófagos lo hacen con preferencia por mecanismos independientes de ese receptor. Los macrófagos, además del receptor de apo B-100, disponen de otro que reconoce unas formas especiales de VLDL que aparecen en determinadas situaciones patológicas, denominadas β -VLDL y los remanentes de quilomicrones, y de un tercero que reconoce las LDL «modificadas» (*receptor scavenger* en inglés)²¹. Este receptor se descubrió *in vitro* al observarse que los macrófagos reconocían con afinidad y captaban LDL modificadas mediante la acetilación, el tratamiento con dialdehído malónico, o sólo por oxidación, y su estructura ha podido descifrarse hace poco²². El papel fisiológico de este mecanismo debe ser el retirar de la circulación las LDL alteradas, pero también parece desempeñar un papel importante en el proceso de formación de las células espumosas, que están cargadas de grandes cantidades de colesterol y que se forman en el endotelio vascular durante el desarrollo de la placa de ateroma. De ahí su potencial trascendencia fisiopatológica.

El receptor mejor conocido es, sin duda alguna, el de la apo B-100 (*receptor B-E*), gracias a la labor realizada por Goldstein y Brown²³. Es una glucoproteína que se sintetiza con una secuencia hidrofóbica de 21 aminoácidos en su extremo -NH₂, la cual es eliminada inmediatamente después de formada y que parece representar un papel importante como señal para dirigir los ribosomas que participan en la síntesis del receptor hacia la membrana del retículo endoplásmico. De esta forma, queda constituido el receptor «maduro», con una secuencia de 839 aminoácidos que se orientan en forma de 5 dominios bien definidos (fig. 3.13). El primer dominio en el extremo -NH₂ corresponde a una secuencia de 292 que está muy plegada, con sus caras externas que contienen numerosos grupos cargados de forma negativa, que son los que interactúan con el dominio correspondiente de las apos B-100 y E. Los dominios 2 y 3 no tienen una función hasta ahora definida, mientras que el 4, de 22 aminoácidos corresponde al lugar de interacción con la membrana celular y el 5, de 50 aminoácidos, con el -COOH terminal, desempeña un papel importante en la localización del receptor en las denominadas «fosas recubiertas de clatrina». La clatrina es una proteína de

la membrana plasmática, que se encuentra localizada, de manera específica, en unas invaginaciones de la membrana y que reciben esa denominación de «fosas recubiertas». El receptor B-E, sintetizado en el retículo endoplásmico de la célula correspondiente, migra por el aparato de Golgi hasta esas fosas recubiertas, donde enlaza con la apoproteína B-100 de la LDL que se aproxima a él (fig. 3.14). Cuando esto ocurre, se completa el proceso de la invaginación mediante la formación de una vesícula que da lugar a un endosoma. Mediante un descenso del pH en el interior del endosoma se forma, a partir de él, una vesícula que contiene el receptor, que vuelve a la membrana celular para iniciar el ciclo, mientras que el resto del endosoma se fusiona con los lisosomas y la lipoproteína queda internada y a merced de las enzimas hidrolíticas de éstos. La apo B-100 se hidroliza del todo, y produce aminoácidos libres, mientras que los ésteres de colesterol, por acción de la *colesterol esterasa ácida* de los lisosomas, dan lugar a colesterol libre que sale de la vesícula y queda a disposición de ser utilizado por la célula. Parte de él se esterifica por acción de la *acil-CoA colesterol aciltransferasa* (ACAT) y se acumula en vesículas. El colesterol libre se une al sintetizado en la propia célula y ejerce diversas funciones reguladoras muy importantes: activa la propia ACAT, inhibe la síntesis de nuevas moléculas de receptor en la transcripción de su mRNA e inhibe la síntesis endógena de colesterol por su acción sobre la enzima clave del proceso, la HMG-CoA reductasa. Por lo tanto, como resultado de la entrada de colesterol lipoproteico a la célula, disminuye la síntesis de colesterol a partir del acetil-CoA, el colesterol que no se utiliza es esterificado y se almacena, y se readapta el número de receptores B-E en la membrana, con lo que se impide la entrada de más colesterol lipoproteico a la célula.

A excepción del hígado, que puede excretar el colesterol a la bilis o utilizarlo para la síntesis de ácidos biliares, y de las glándulas esteroideogénicas, que lo utilizan para la síntesis de las hormonas esteroideas, los requerimientos de colesterol del resto de las células son muy pequeños en cantidad, puesto que tan sólo lo utilizan para la formación de membranas y no pueden degradarlo. De ahí que presenten una estricta necesidad de desprenderse del colesterol, entre otros motivos, porque un exceso de colesterol en la membrana altera su permeabilidad y con ello la fisiología celular.

METABOLISMO DE LAS HDL

La salida de colesterol libre de las células está mediada por las HDL. Estas lipoproteínas, por definición, son las de menor tamaño y mayor densidad

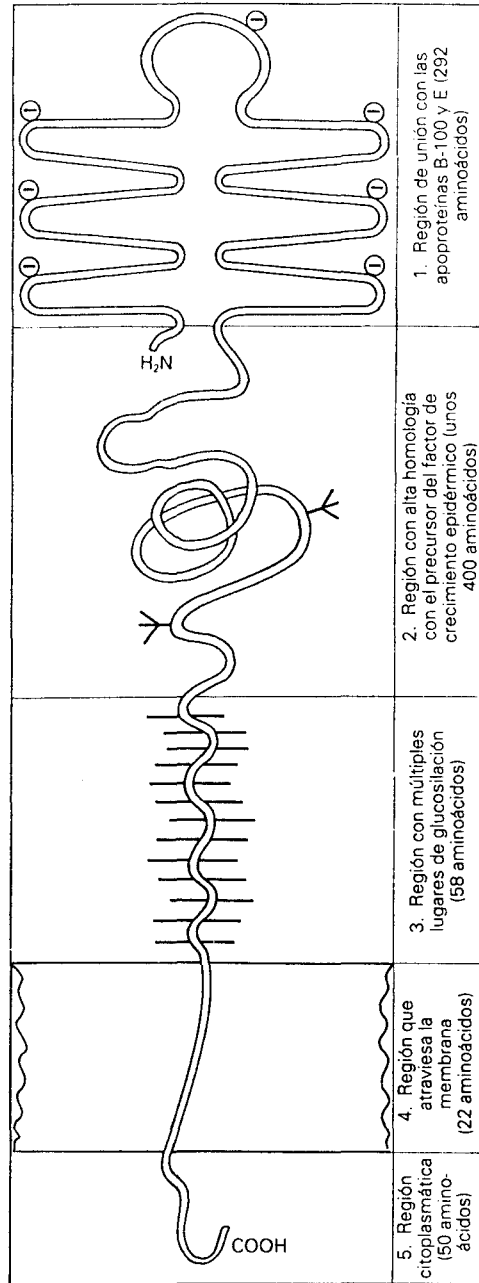


Figura 3.13. Esquema de la estructura de la molécula de receptor LDL o B-E. Modificada de Brown y Goldstein¹³.

(densidad mayor a 1,063 kg/L), pero constituyen una clase heterogénea, ya que existen varias subfracciones que se diferencian tanto por sus aspectos

estructurales y composición como por su metabolismo¹⁴. Ello provoca que el metabolismo de estas lipoproteínas sea complejo, pero de forma global puede resumirse como se presenta en la figura 3.15. Las partículas nacientes de HDL son de dos tipos:

1. Partículas discoidales, formadas por una pequeña cantidad de colesterol libre y una bicapa de fosfolípidos, rodeada de un anillo de apoproteína, que protege las cadenas hidrofóbicas de esos fosfolípidos del agua.

2. Partículas esféricas de pequeño tamaño (aproximadamente de 80 Å de diámetro), con fosfolípidos y apoproteína en la superficie y colesterol esterificado en el centro, que reciben la denominación de *HDL₃ pequeñas*. Como se observa en la figura 3.15 (etapa 1), tanto el hígado como el intestino fabrican partículas nacientes de HDL de ambos tipos, aunque las del hígado poseen apo A y E, mientras que las del intestino sólo llevan apo A (A-I y A-II). Las partículas discoideas, al disponer de tan escasa cantidad de colesterol, pueden recogerlo en forma de colesterol libre de las membranas celulares y de otras lipoproteínas circulantes. A su vez, puesto que contienen apo A-I y fosfolípidos, estas partículas constituyen un sustrato excelente para la acción de la LCAT, que va esterificando ese colesterol. El colesterol esterificado que va formándose, por carecer de polaridad, va ocupando el centro de esas partículas, que así van transformándose en *HDL₃ pequeñas* (fig. 3.15, etapa 2). Estas partículas se unen a las que se han formado directamente como tales en el hígado y en el intestino y han sido segregadas de esta forma al plasma (fig. 3.15, etapa 3).

Las HDL₃, por su relativa riqueza en proteínas y su bajo contenido en colesterol, van recogiendo el colesterol libre que se encuentra en exceso en las membranas celulares. A su vez, cuando la mayor parte del sustrato de la LCAT (fosfatidil colina y colesterol libre) ha sido consumido de la superficie de las HDL₃, éstas pueden aceptar fosfolípidos y otros componentes (colesterol y apoproteínas) de la superficie de las partículas lipoproteicas *remanentes* que van formándose por la acción lipolítica de la LPL sobre los quilomicrones y VLDL. De esta forma, las HDL₃ aumentan de tamaño, transformándose en las denominadas *HDL₃ ricas en fosfolípidos* (fig. 3.15, etapa 4). Estas lipoproteínas también son un buen sustrato para la LCAT, que va actuando sobre el exceso de colesterol libre y fosfatidilcolina acumulados en la superficie, para incrementar así el contenido en colesterol esterificado en el centro de la partícula y con ello su volumen. De esta manera, van formándose nuevas partículas, que se denominan *HDL_{2b}* (fig. 3.15, etapa 5).

Una pequeña fracción de las HDL_{2b} puede enriquecerse en apo E de otras lipoproteínas, de macró-

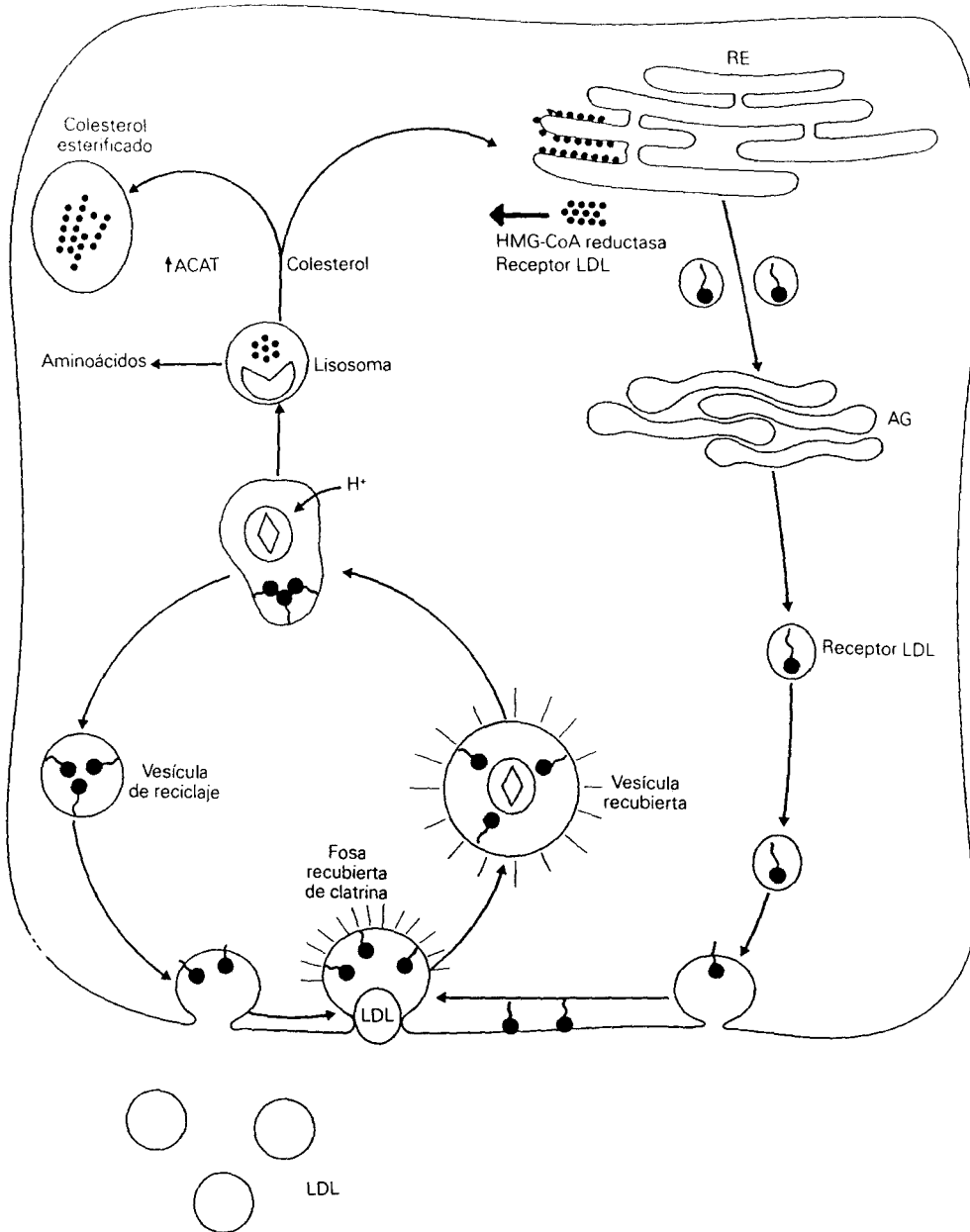


Figura 3.14. Ruta del receptor LDL. El receptor sintetizado en el retículo endoplásmico (RE) es transportado por el aparato de Golgi (AG) a la membrana celular, donde se localiza en las fosas recubiertas de clatrina. Las LDL se unen al receptor y el conjunto se internaliza mediante la formación de vesículas que se transforman en endosomas. El receptor vuelve a la membrana celular, mientras que el resto se fusiona con lisosomas y la LDL es hidrolizada. El colesterol libre sale del lisosoma y queda en disposición de ser utilizado por la célula, por ejemplo, por acción de la acil-colesterol aciltransferasa (ACAT) para su esterificación y depósito. A su vez, ese colesterol ejerce diversas funciones reguladoras: activa la propia ACAT e inhibe la síntesis de la HMG-CoA reductasa y del receptor LDL. Modificada de Brown y Goldstein³.

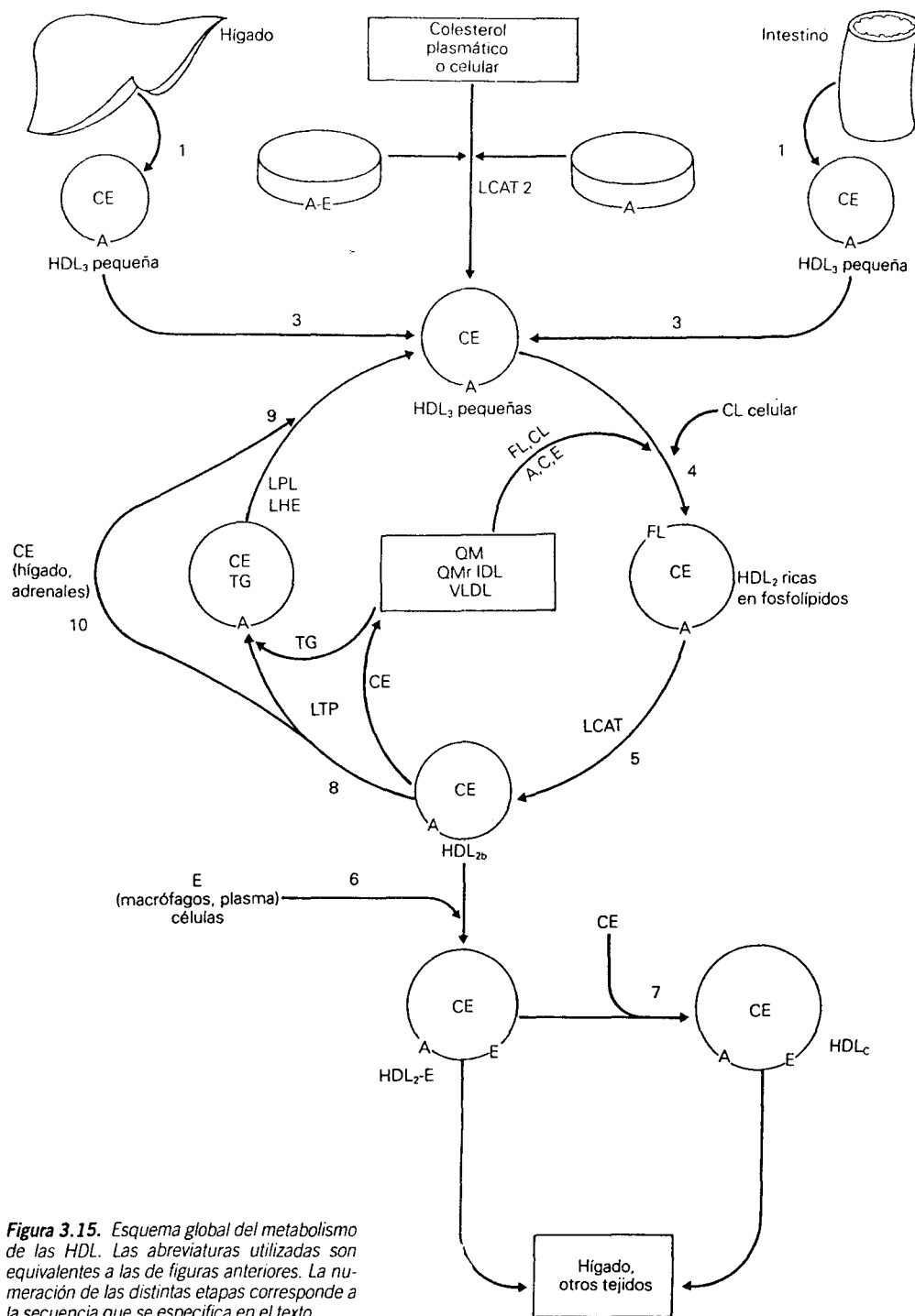


Figura 3.15. Esquema global del metabolismo de las HDL. Las abreviaturas utilizadas son equivalentes a las de figuras anteriores. La numeración de las distintas etapas corresponde a la secuencia que se especifica en el texto.

fagos o de otras células, transformándose en las *HDL-E* (fig. 3.15, etapa 6). Sobre éstas puede seguir actuando la LCAT, o ellas pueden recibir directamente colesterol esterificado de otras lipoproteínas circulantes y así aumentar de tamaño enriqueciéndose aun más en colesterol (fig. 3.15, etapa 7). Estas lipoproteínas reciben el nombre de *HDL₂*, y tienen ya un tamaño que se aproxima al de las LDL. Los receptores B-E hepáticos u otros receptores específicos de las HDL enlazan con estas *HDL₂E* y *HDL₂*, que, más adelante, son internadas para su catabolismo en el hígado.

El resto de las *HDL₂*, que no se ha enriquecido en apo E, intercambia colesterol esterificado por triacilglicéridos con las lipoproteínas ricas en éstos, quilomicrones y VLDL (fig. 3.15, etapa 8). El proceso es facilitado por la acción de la LTP e implica un enriquecimiento de triacilglicéridos en esas HDL, que de esta forma son transformadas en *HDL₂ ricas en triacilglicéridos*. Por acción de las lipasas que reconocen a estas partículas como sustratos (la LPL y la lipasa hepática) se hidrolizan fosfolípidos y esos triacilglicéridos que se habían incorporado, que dan lugar de nuevo a HDL de pequeño tamaño y que se unen al acervo de las *HDL₃* para reiniciar el ciclo (fig. 3.15, etapa 9). Cabe también reseñar un paso adicional en todo el proceso y es la utilización por parte de determinados tejidos, como el propio hígado y las adrenales, de parte del colesterol esterificado de las *HDL₂*, por un proceso que aún no se conoce de manera adecuada, pero que parece ser dependiente del reconocimiento de esas lipoproteínas por receptores específicos (fig. 3.15, etapa 10). El hecho es que pierden colesterol esterificado y con ello se incorporan de forma directa al ciclo sin pasar por su transformación en *HDL₂ ricas en triacilglicéridos*.

Aunque vemos que el metabolismo de las HDL es cíclico, en cada vuelta hay un determinado tanto por ciento de estas lipoproteínas que es eliminado de la circulación para ser captadas por el hígado u otros tejidos. Esa captación hepática de las HDL en combinación con el intercambio de colesterol esterificado con las demás lipoproteínas y la participación de la actividad de la LCAT y la LTP se resumió de forma esquemática en la figura 3.10, y constituye la vía más eficaz de recogida del colesterol de los tejidos periféricos y su transporte al hígado para ser excretado por vía biliar. En su conjunto, este proceso recibe el nombre de transporte inverso del colesterol, que fue postulado en un principio por Glomset en los años sesenta, cuando todavía se conocía muy poco del metabolismo de las HDL. Aparte de que es interesante la adquisición de apo E por determinadas *HDL₂* para ser captadas de forma directa por los hepatocitos a través de los receptores hepáticos, en

ese esquema vimos que hay un proceso adicional para conseguir que el colesterol periférico llegue al hígado, que en las personas es de considerable importancia. El colesterol esterificado de las *HDL₂* es transferido a las VLDL y a los quilomicrones por acción de la LTP, y vehiculizado por las lipoproteínas que contienen apo B-100 (IDL y LDL) y apo B-48 (remanentes de quilomicrones), para ser dirigidos en su mayoría al hígado para su excreción final.

METABOLISMO GLOBAL DE LAS LIPOPROTEÍNAS

El metabolismo de las lipoproteínas plasmáticas está constituido por dos ciclos (fig. 3.16). Uno de ellos es abierto y exógeno, ya que se inicia con la absorción de los lípidos de la dieta por el intestino. Como consecuencia de este proceso de absorción se forman los quilomicrones que transportan los lípidos de la dieta a la sangre. La LPL hidroliza los triacilglicéridos de los quilomicrones en los capilares sanguíneos y los transforma en remanentes, al tiempo que facilita la disponibilidad a los distintos tejidos de los productos de esta hidrólisis, ácidos grasos libres y glicerol. Los remanentes de los quilomicrones son reconocidos por receptores hepáticos y como resultado de ello, se internan en los hepatocitos, donde parte del colesterol así depositado es eliminado por vía biliar de nuevo al intestino, bien en forma de sales biliares o como colesterol libre. Otra parte del colesterol procedente de los quilomicrones puede ser utilizado por el hígado junto al colesterol de síntesis hepática, triacilglicéridos, fosfolípidos y apoproteínas en la síntesis de las VLDL, partículas en que se inicia el ciclo de transporte del colesterol endógeno. Las VLDL son secretadas a la circulación sanguínea, donde son convertidas a IDL por acción de la LPL. Este proceso permite, al igual que ocurre con los quilomicrones, descargar los productos de la hidrólisis de los triacilglicéridos que transportan a los correspondientes tejidos. Las IDL son en parte captadas por el hígado, pero en su mayor proporción son convertidas en LDL, por el intercambio de sus componentes con las HDL. Las LDL son las principales suministradoras de colesterol a los tejidos debido a su capacidad para entregar el colesterol al ser reconocidas por receptores específicos del hígado y de los tejidos extrahepáticos. Las HDL, sintetizadas sobre todo en el hígado y en el intestino, intervienen en un proceso que evita el excesivo acúmulo de colesterol en los tejidos, denominado transporte inverso del colesterol. En este proceso intervienen junto con las HDL, la LTP y la LCAT y en él se produce la salida de colesterol de los tejidos extrahepáticos. El colesterol recogido por las HDL será transportado al

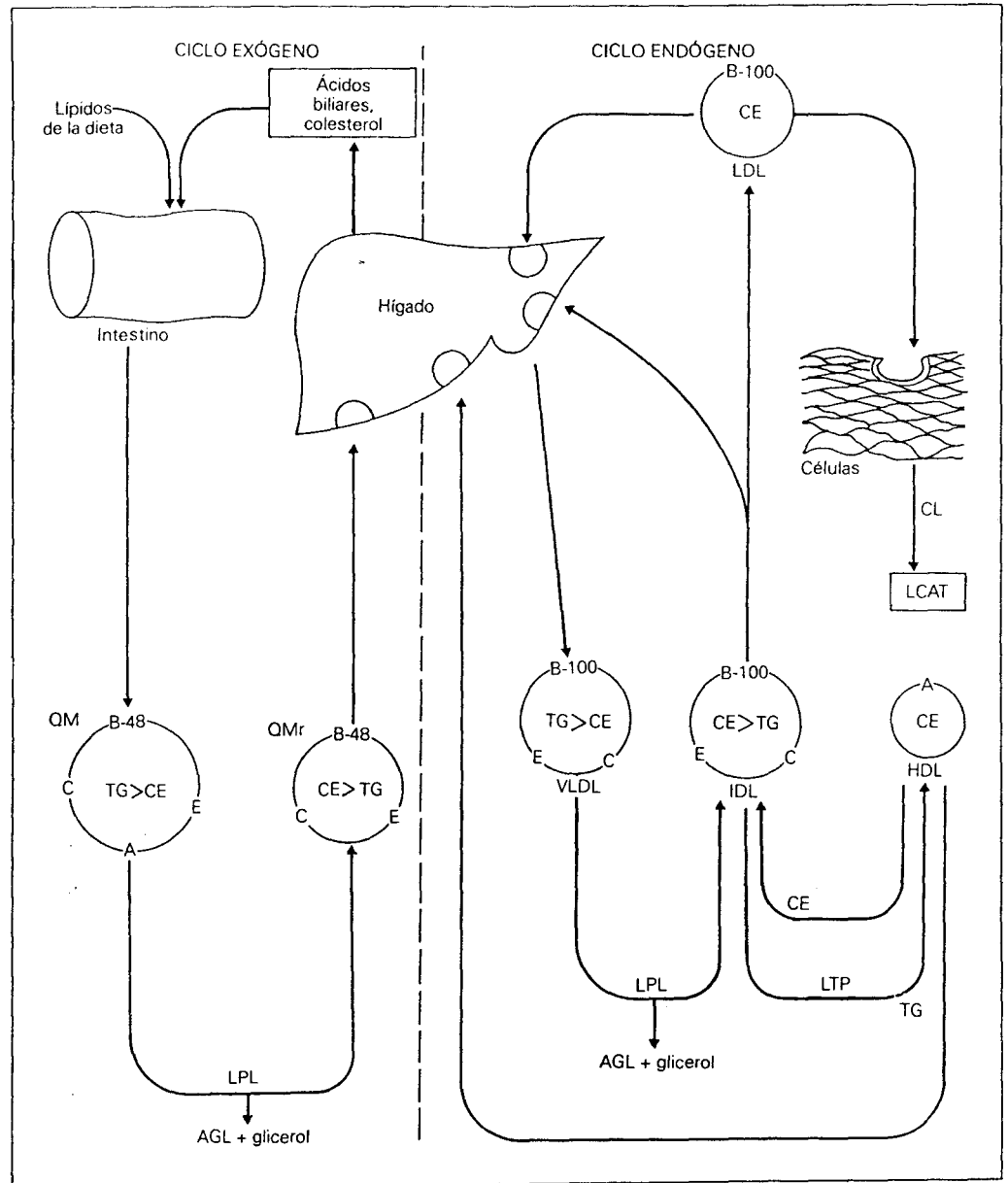


Figura 3.16. Esquema global y simplificado del metabolismo de las principales lipoproteínas del plasma humano, considerando estructurado en dos ciclos, uno exógeno que se inicia con los lípidos de la dieta y el otro endógeno que se inicia con la formación de las VLDL en el hígado.

higado, bien directamente por las propias HDL o tras su transferencia a otras lipoproteínas circulantes, en particular las IDL y los remanentes de los quilomicrones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Prince RC. Hopanoids: the world's most abundant biomolecules? *TIBS* 1987; 12: 455-456.
2. Turley SD, Dietschy JM. The metabolism and excretion of cholesterol by the liver. En: Arias IM, Jakoby WB, Popper H, Schachter D, Shafritz DA, eds. *The Liver: Biology and Pathobiology*. 2ª ed. Nueva York, Raven Press Ltd., 1988: 617-641.
3. Garfield E. The 1985 Nobel Prize in Medicine- Michael S. Brown and Joseph L. Goldstein have revolutionized our knowledge about cholesterol metabolism and heart disease. *Current Contents* 1986; 38: 3-13.
4. Stange EF, Dietschy JM. Cholesterol absorption and metabolism by intestinal epithelium. En: Danielsson H, Sjovall J (eds). *Steroids and Bile Acids*. Nueva York, Elsevier Science Publ. B.V., 1985: 121-149.
5. Thurnhofer H, Hauser H. Uptake of cholesterol by small intestinal brush border membrane is protein-mediated. *Biochemistry* 1990; 29: 2.142-2.148.
6. Heider JG. Agents which inhibit cholesterol esterification in the intestine and their potential value in the treatment of hypercholesterolemia. En: Fears R (ed). *Pharmacological Control of Hyperlipidemia*. Barcelona, JR. Prous Publ., 1986.
7. Thomson SL, Burrows R, Laub RJ, Krisans. Cholesterol synthesis in rat liver peroxisomas. *J Biol Chem* 1987; 262: 17.420-17.425.
8. Marinetti GV. Disorders of lipid metabolism. Nueva York y Londres, Plenum Press, 1990.
9. Schroepfer GJ. Sterol biosynthesis. *Ann Rev Biochem* 1982; 51: 555-585 y 1981; 50: 585-625.
10. Goldstein JL, Brown MS. Regulation of the mevalonate pathway. *Nature* 1990; 343: 425-430.
11. Beg ZH, Stonik JA, Brewer Jr HB. Modulation of the enzymic activity of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase by multiple kinase systems involving reversible phosphorylation: a review. *Metabolism* 1987; 36: 900-917.
12. Li WH, Tanimura GM, Luo C-C, Datta S, Chan L. The apolipoprotein multigene family: biosynthesis, structure, structure-function relationships, and evolution. *J Lipid Res* 1988; 29: 245-272.
13. Powell LM, Wallis SC, Pease RJ, Edwards YH, Knott TJ, Scott J. A novel form of tissue-specific RNA processing produces apolipoprotein-B48 in intestine. *Cell* 1987; 50: 831-840.
14. Scanu AM, Fless GM. Lipoprotein(a). Heterogeneity and biological relevance. *J Clin Invest* 1990; 84: 1.709-1.715.
15. Eckel RH. Lipoprotein Lipase. A multifunctional enzyme relevant to common metabolic diseases. *N Engl J Med* 1989; 320: 1.060-1.068.
16. Jansen H, Hulsman WC. Enzymology and physiological role of hepatic lipase. *Biochem Soc Transac* 1985; 13: 24-26.
17. Fielding CJ. Mechanisms of action of Lecithin-Cholesterol acyltransferase. En: Albers JJ, Segrest JP (eds). *Methods in Enzymology*. Vol. 129, Plasma Lipoproteins, part B. Orlando, Academic Press, 1986: 783-790.
18. Tall AR. Plasma lipid transfer proteins. *J Lipid Res* 1986; 27: 361-367.
19. Green PHR, Glickman RM. Intestinal lipoprotein metabolism. *J Lipid Res* 1981; 22: 1.153-1.173.
20. Gómez-Coronado D, Lasunción MA, Herrera E. Lipoproteínas transportadoras de triglicéridos (I) y (II). *Clin Invest Arteriosclerosis* 1989; 1: 74-86 y 116-129.
21. Brown MS, Goldstein JL. Lipoprotein metabolism in the macrophage: Implications for cholesterol deposition in atherosclerosis. *Ann Rev Biochem* 1983; 52: 223-261.
22. Kodama T, Freeman M, Rohrer L, Zabrecky J, Matsudaira P, Krieger M. Type I macrophage scavenger receptor contains α -helical and collagen-like coiled coils. *Nature* 1990; 343: 531-535.
23. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986; 232: 34-47.
24. Lasunción MA, Herrera E. Metabolismo de las lipoproteínas transportadoras del colesterol. *Sustrato lipídico*, Aula Médica. Madrid, Ediciones CEA S.A., 1988; 101-112.
25. Eisenberg S. High density lipoprotein metabolism. *J Lipid Res* 1984; 25: 1.017-1.058.