

# Metabolismo de las lipoproteínas transportadoras del colesterol

Miguel Angel Lasunción  
y Emilio Herrera

Servicio de Bioquímica  
Hospital Ramón y Cajal  
Madrid  
y Departamento de Bioquímica  
y Biología Molecular  
Facultad de Medicina  
Universidad de Alcalá de Henares

La relación entre el desarrollo de arteriosclerosis y la aparición de enfermedades cardiovasculares con las alteraciones en los niveles plasmáticos de colesterol ha sido el acicate para el impresionante esfuerzo investigador que se ha aplicado en el estudio del metabolismo de las lipoproteínas plasmáticas en los últimos veinte años. En este sentido han merecido especial interés las lipoproteínas «ricas» en colesterol, que incluyen las de baja densidad o LDL y las de alta densidad o HDL. Ciertamente, todas las clases de lipoproteínas transportan colesterol, no obstante, como se desarrollará en este capítulo, las lipoproteínas que más directamente participan en el trasiego de colesterol en el plasma, cediendo y tomando colesterol de las células, son las LDL y las HDL. La misión de estas lipoproteínas es, por tanto, suministrar el colesterol necesario para la renovación de las estructuras celulares y para la síntesis de derivados esteroides en determinados tejidos, pero también retirar el exceso de colesterol en las membranas celulares y transportarlo al hígado para su excreción.

Por definición, las LDL son aquellas lipoproteínas cuya densidad está comprendida entre 1.019 y 1.063 g/ml. El peso de la partícula está comprendido entre los dos y cuatro millones de dalton y presentan un diámetro de unos 18-25 nm (tabla I). En su composición destaca el colesterol esterificado que da cuenta del 42 % aproximadamente de la masa de la lipoproteína (tabla I). Por su alta hidrofobicidad el colesterol esterificado y los triglicéridos se localizan en el núcleo de la partícula, mientras que los fosfolípidos y la proteína, adecuadamente orientados, ocupan la superficie de la lipoproteína.

Dentro de las HDL se vienen diferenciando dos grandes subclases en cuanto a su densidad ( $HDL_2$  y  $HDL_3$ ) (tabla I), a pesar de que se reconoce que ambas son muy heterogéneas y que incluso pudiera haber similitudes funcionales entre determinadas subpoblaciones de las  $HDL_3$ . Las  $HDL_2$  son las menos densas y mayores en tamaño dentro de las HDL y su concentración en el plasma de humanos es menor que la de  $HDL_3$  (tabla I). Entre ellas presentan ciertas diferencias en

TABLA I

Características físico-químicas y composición de las LDL, HDL<sub>2</sub> y HDL<sub>3</sub> del plasma humano

	LDL	HDL <sub>2</sub>	HDL <sub>3</sub>
Densidad (g/ml) . . . . .	1.019 - 1.063	1.063 - 1.125	1.125 - 1.215
Peso partícula (d) . . . . .	2 - 4 × 10 <sup>6</sup>	3,6 × 10 <sup>6</sup>	1,8 × 10 <sup>6</sup>
Tamaño . . . . .	18 - 25	9,7 - 12	8,5 - 9,6
Migración electroforética . . . . .	β	α	α
Vida media (días) . . . . .	2 - 5	5 - 6	5 - 6
Composición (%):			
Proteínas . . . . .	22	40	55
Triglicéridos . . . . .	6	5	3
Fosfolípidos . . . . .	22	33	25
Colesterol libre . . . . .	8	5	4
Colesterol esterificado . . . . .	42	17	13

cuanto a la composición porcentual de lípidos y proteínas y, en comparación con las LDL, presentan un relativamente bajo contenido en colesterol esterificado, que no supera el 20 % de la masa total de la partícula (tabla I). Al ser lipoproteínas relativamente pequeñas predominan en su composición las proteínas y los fosfolípidos. De hecho, son estos últimos los lípidos más abundantes de las HDL, y a pesar de lo cual estas lipoproteínas no se les suele denominar «transportadoras» de fosfolípidos. Se conoce que los fosfolípidos de las lipoproteínas están sometidos a un activo metabolismo, son substratos de diferentes enzimas (tanto hidrolasas como transferasas) que actúan en el plasma y se intercambian rápidamente entre las distintas lipoproteínas y entre ellas y las células; no obstante, la dirección neta de estos movimientos y los requerimientos celulares de fosfolípidos lipoproteicos no están bien establecidos. Es interesante el hecho de que la proporción entre los distintos fosfolípidos en las diferentes clases de lipoproteínas varía; por ejemplo, el cociente fosfatidilcolina/esfingomielina en las HDL oscila entre 4-8:1, mientras que en las LDL es de 3:1<sup>1</sup>. Además, como se comentará más adelante, ciertos pasos del metabolismo de las lipoproteínas están mediados por la acción de enzimas que actúan sobre los fosfolípidos. Todo ello apunta a que los fosfolípidos pueden jugar un activo papel en el intrincado

metabolismo de las lipoproteínas y debe motivar su estudio.

Quiénes dirigen el metabolismo de las lipoproteínas son las apoproteínas, por lo que para comprender su origen y destino hay que analizar su composición apoproteica. La prácticamente exclusiva apoproteína de las LDL es la apo B-100, que se encuentra a razón de una molécula por partícula lipoproteica, si bien se trata de una enorme proteína de casi 5.000 aminoácidos y un PM de 540.000 (tabla II). Esta proteína es constitucional de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y de las LDL, de manera que su carencia determina la ausencia de estas lipoproteínas en el plasma, como ocurre en los pacientes de abetalipoproteinemia. A diferencia de otras, esta apoproteína no es transferible entre las lipoproteínas, por lo que puede decirse que da carácter a las partículas lipoproteicas que la llevan y determinan su metabolismo último. Esta acción de la apo B-100 está mediada por su condición de ligando de un receptor de membrana, que reconoce específicamente un dominio de esta apoproteína.

Como puede observarse en la tabla II, las HDL presentan una notable variedad en apoproteínas. Tanto en las HDL<sub>2</sub> como en las HDL<sub>3</sub>, la apoproteína mayoritaria es la apo A-I, seguida de la apo A-II (más abundante en las HDL<sub>3</sub>) y de la apo C-III. En determinadas subpoblaciones de HDL<sub>2</sub> y de HDL<sub>3</sub> se encuentra

TABLA II  
 Distribución porcentual de las apoproteínas en las LDL, HDL<sub>2</sub>  
 y HDL<sub>3</sub>, su origen y su función

Apoproteína	LDL	HDL <sub>2</sub>	HDL <sub>3</sub>	PM	Origen	Función
A-I		70	65	28300	hígado intestino	Activación LCAT Unión a receptor (?)
A-II		10	20	17400	hígado intestino	?
A-IV			+	46000	intestino	Activación LCAT
B-100	95			549000	hígado	Estabilización partícula Unión al receptor B/E
C-I	+	+	+	6550	hígado	Activación LCAT
C-II	+	+	+	8837	hígado	Activación LPL
C-III	+	10	5	8240	hígado	Inhibición LPL y del reconocimiento hepático de la apo E
D			+	32500	?	?
E	+	3	1	34500	hígado macrófagos	Unión al receptor E y al B/E Activación LCAT

en proporciones notables la apo E, y en menor cantidad las apo C-I y C-II; la presencia de apo D y e apo A-IV es considerable en las HDL<sub>3</sub> (tabla III). Esta diversidad no indica que todas las partículas lipoproteicas de esta clase dispongan de las apoproteínas mencionadas, sino que las hay que contienen una sola de ellas y otras que contienen varias y en proporciones variables; así se han podido identificar HDL que contienen sólo apo E, otras que contienen sólo apo A-I, otras que contienen apos A-I y A-II, otras apos A-I y E, etc. Por otra parte, puede variar el número de moléculas de apoproteína por partícula, habiéndose estimado recientemente que para el caso concreto de la apo A-I, las HDL contienen tres moléculas de esta apoproteína, mientras que las HDL<sub>2</sub> contienen cuatro. Lo comentado sobre la distribución de apoproteínas en las HDL da idea de la enorme heterogeneidad de partículas lipoproteicas que se aíslan en el rango de densidad 1.063-11.21 g/ml y permite vislumbrar su intrincado metabolismo a la luz de los conocimientos actuales.

Si bien la apo B-100 no se detecta en las HDL (salvo contaminación), otra

apoproteína que desempeña una función equivalente en las HDL es la apo E, que es reconocida por receptores específicos de membrana: uno exclusivo para apo E, cuya localización se restringe a los hepatocitos y se denomina receptor E, y el propio receptor LDL que, aparte de reconocer la apo B-100, enlaza con alta afinidad también la apo E. La apo E es una apoproteína más pequeña, con 299 aminoácidos y un PM de unos 34.500 D (tabla II) y en su estructura se han identificado varias regiones con funciones diferentes (fig. 1). La región del COOH terminal presenta estructura en hélice anfipática, una de cuyas caras muestra alta afinidad por los fosfolípidos, siendo la región a través de la cual se supone que esta apoproteína se enlaza a las lipoproteínas. Otras dos regiones muestran afinidad por la heparina y probablemente también por otros glucosaminoglucanos; se ha postulado que esta propiedad de la apo E podría tener trascendencia fisiológica, por ejemplo permitiendo el anclaje de ciertas lipoproteínas a la pared endotelial, pero tal extremo no ha podido ser demostrado «in vivo». Esta propiedad de la apo E, no obstante, se explota en el

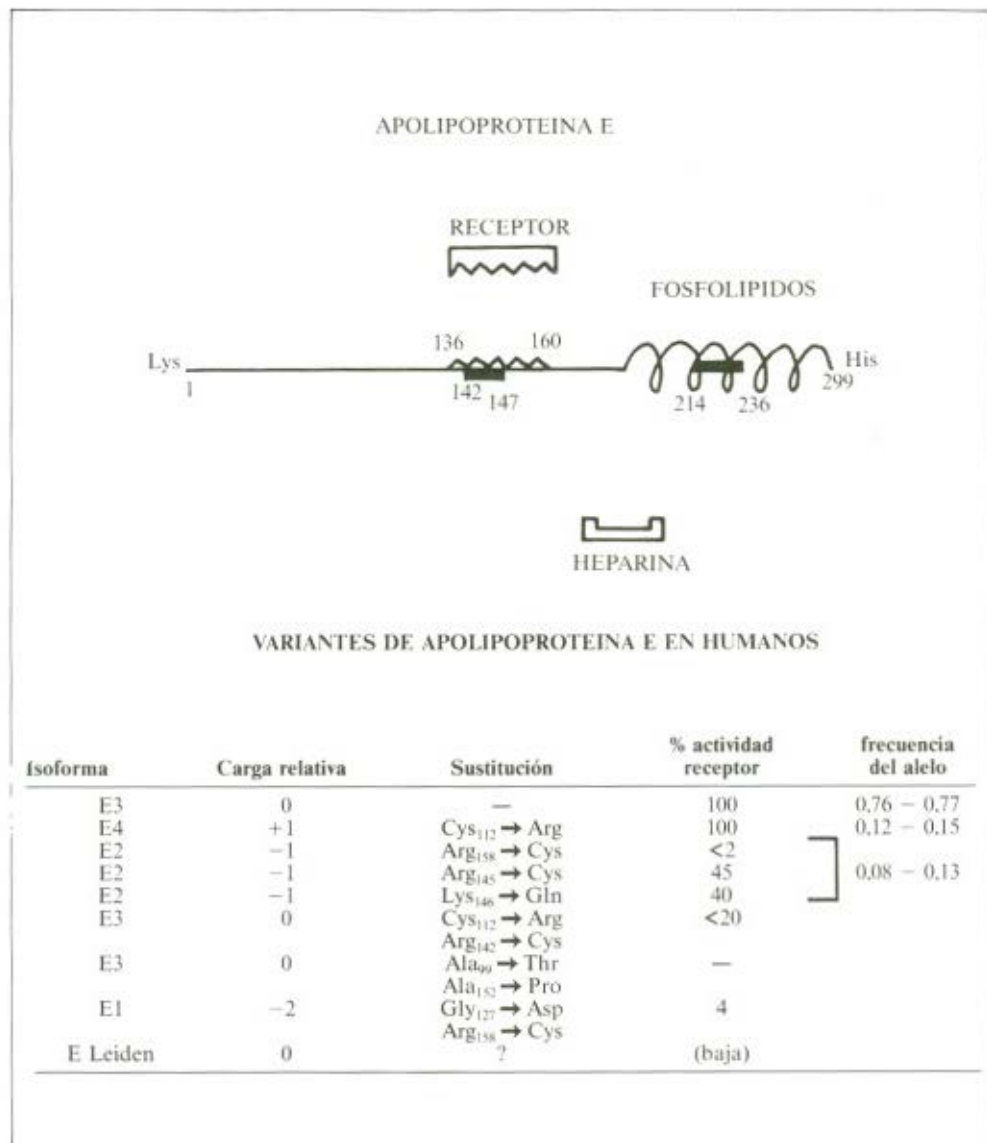


Figura 1.—Representación esquemática de la estructura de la apo E y sus variantes en humanos (ver el texto para la explicación).

laboratorio para separar mediante cromatografía de afinidad partículas lipoproteicas con diferente contenido en esta apoproteína. La región central de esta proteína, alrededor de unos veinte aminoácidos solamente, configuran el dominio de unión de la apo E a los receptores anteriormente mencionados (fig. 1). En

esta región abundan los aminoácidos básicos y es con estos grupos con quienes interactúan ciertos grupos cargados negativamente de la región NH<sub>2</sub> del receptor correspondiente.

Gracias sobre todo al trabajo del grupo de R. H. Mahley en San Francisco<sup>1</sup>, se han identificado numerosas formas de

apo E en humanos, siendo la más frecuente y la que se considera «normal» la E-3 (fig. 1). Algunas de ellas se pueden diferenciar entre sí por su pl después de haber sido tratadas con neuraminidasa para eliminar los residuos de ácido siálico que suelen llevar. Para la mayoría de ellas se conoce su alteración en la secuencia con respecto a la E-3 y, como cabía esperar, aquellas que presentan alguna sustitución en el dominio de unión tienen muy disminuida su capacidad de fijación al receptor. Este es el caso, por ejemplo, de una de las E-2 (fig. 1), y los individuos homocigóticos para ella son propensos a padecer disbetalipoproteinemias, pues tienen alterado el mecanismo de captación de las remanentes de VLDL y quilomicrones por el hígado y probablemente también otros procesos relacionados con el metabolismo de las LDL y las HDL.

A diferencia de la apo B-100, la síntesis de apo E no se circunscribe al hígado, puesto que, al menos «in vitro», macrófagos de diversos orígenes pueden sintetizarla en cantidades muy notables. Interesantemente estas células segregan apo E al medio de cultivo en respuesta a una sobrecarga de colesterol, por lo que se le ha implicado en el denominado «transporte reverso de colesterol» que llevan a cabo las HDL. El hígado segrega apo E al plasma asociada a VLDL y a HDL nacientes; dado que este órgano constituye también el punto de destino de estas lipoproteínas (al menos de sus remanentes o algunas de sus subfracciones), podría especularse que en su devenir en el plasma la apo E podría sufrir alguna «modificación» que le permitiera ser progresivamente más funcional hacia el receptor hepático de apo E.

La apoproteína más abundante en las HDL es la apo A-I, la cual presenta una vida media en el plasma (4-5 días) más prolongada que las apos B-100 y E anteriormente comentadas. Se sintetiza en el hígado y en el intestino, en forma de un propéptido que inmediatamente sufre la pérdida de un fragmento de 18

aminoácidos para dar lugar al propéptido, que se segrega a la circulación asociado a HDL nacientes y también a quilomicrones. De forma muy rápida, por acción de una proteasa, la proapo A-I (A-I) pierde un hexapéptido para dar lugar a la apo A-I propiamente dicha (fig. 2). Este mecanismo parece ser importante en el metabolismo de la apo A-I y de las HDL en general, habiéndose propuesto que su alteración es la que determina la enfermedad de Tangier, donde la apo A que se detecta corresponde a la forma proapo, que tiene una vida muy corta y sus niveles son muy bajos.

La apo A-I es un polipéptido de 243 aminoácidos (fig. 2) que presenta sucesivas regiones con posible estructura en hélice anfipática, una de cuyas caras le confiere una alta capacidad para enlazarse a los fosfolípidos, mientras que la otra le permite interactuar con el medio acuoso. Una de las acciones primeramente reconocidas a la apo A-I fue su activación de la lecitín-colesterol aciltransferasa (LCAT), enzima que esterifica el colesterol libre de las lipoproteínas con un ácido graso que obtiene de la fosfatidilcolina. Esta reacción tiene lugar en las HDL, de manera más eficaz supuestamente en las HDL<sub>3</sub> más pequeñas, y es cuantitativamente muy importante, puesto que, al menos en humanos, la mayor parte del colesterol esterificado que se observa en el plasma se ha producido a través de la LCAT. No se conoce el modo de interacción entre la apo A-I y la LCAT, pero el hecho de que «in vitro» se haya demostrado que otras apoproteínas activen también esta enzima (la apo E y la apo A-IV, por ejemplo) puede hacer suponer que su acción sea a través de una adecuada solubilización o «acomodación» de los substratos y productos de la reacción. No obstante, las apoproteínas mencionadas proceden de un gen ancestral común y presentan numerosos fragmentos de secuencia con una alta analogía, por lo que no puede descartarse una interacción directa de dichas regiones con la LCAT. En la actual-

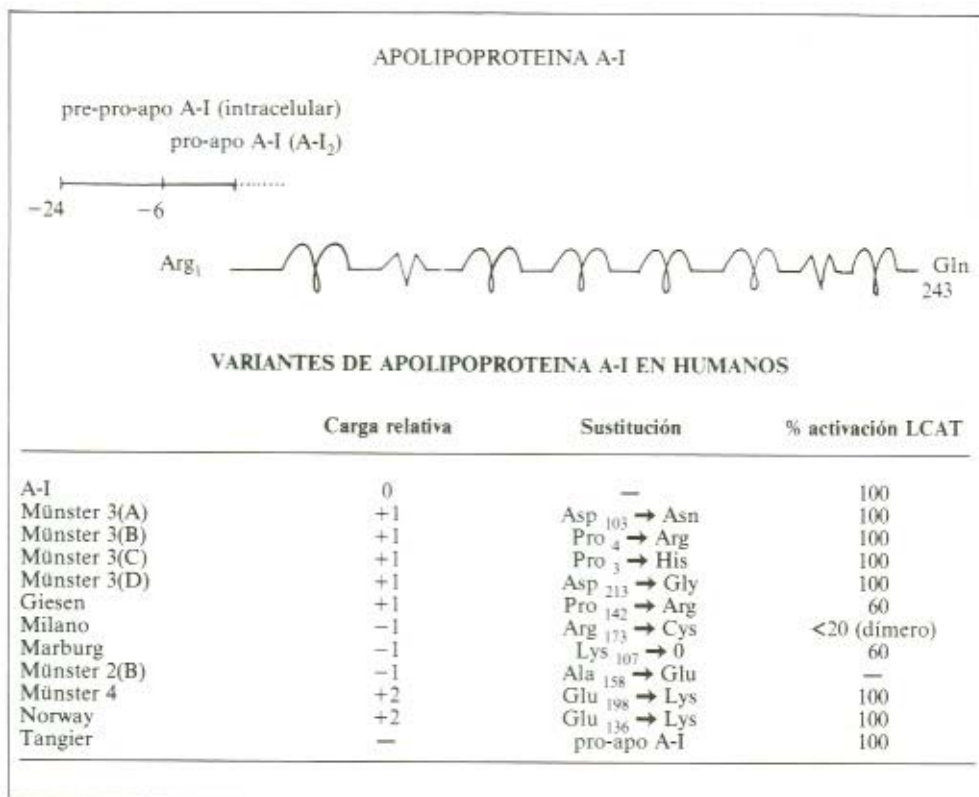


Figura 2.—Representación esquemática de la estructura de la apo A-I y sus variantes en humanos (ver el texto para explicación).

lidad existe polémica sobre la existencia de un receptor de membrana que reconozca la apo A-I. Ello deriva de que las HDL y la propia apo A-I aislada pero asociada a fosfolípidos se enlazan a las membranas de células de diferentes tipos, unión que disminuye cuando se altera químicamente la estructura de la apoproteína. Esto ha llevado al grupo de J. F. Oram, en Seattle, Wash.<sup>2</sup>, a proponer la existencia de un receptor proteico que reconoce específicamente la apo A-I, mientras que el grupo de Tall en Nueva York<sup>3</sup>, al observar que dicha unión es desplazada por fosfolípidos y por otras apoproteínas sin relación con la apo A-I, niegan la posibilidad de la existencia de tal receptor y proponen entre los lípidos de uno y otro (fosfolípidos y colesterol, respectivamente).

## METABOLISMO DE LAS LDL

Las LDL tienen su origen en el catabolismo de las VLDL (fig. 3). Por la acción de la lipoproteína lipasa (LPL), las VLDL pierden triglicéridos, que son hidrolizados; simultáneamente, parte de las apos C y E son transferidas a las HDL junto con fosfolípidos y colesterol libre, para dar lugar a lipoproteínas más pequeñas, como son las de densidad intermedia o IDL (d=1.006-1.019 g/ml). La mayor parte de las IDL son captadas por el hígado y catabolizadas, lo cual tiene lugar por mediación del receptor B-100. Otra parte de las IDL permanecen en el plasma y dan lugar a las LDL mediante un proceso no totalmente esclarecido, pero en el que intervienen la proteína

transferidora de ésteres de colesterol (CETP) y la lipasa hepática (HL). Las LDL que se van formando por acción de la CETP pierden colesterol esterificado, que es transferido a las VLDL o a los quilomicrones (QM) existentes y se intercambian por triglicéridos; estos triglicéridos son hidrolizados por la LPL, con lo cual las LDL pierden material de su núcleo y van siendo progresivamente más pequeñas. La participación de la LH en este proceso y la posible mediación de la apo E se desprende de dos alteraciones de la patología humana. Una de ellas es la disbetalipoproteinemia que padecen los homocigóticos para apo E-2 (algunos de los cuales pueden llegar a manifestar hiperlipemia del tipo III de Fredrickson), en donde se observa un acúmulo del IDL en el plasma y la tasa de transformación de estas IDL en LDL está enlentecida, lo cual se correlaciona con la ausencia de una apo E funcional (la apo E-2 no es reconocida por los receptores). La otra es la deficiencia familiar de lipasa hepática, cuyos pacientes también pueden presentar unos niveles de IDL elevados y las LDL se encuentran alteradas con respecto a las normales (son particularmente más ricas en triglicéridos, por ejemplo). Una alteración similar se observa en animales que han sido inyectados con anticuerpos contra esta enzima. Todo lo cual indica que la transformación de IDL en LDL está mediada por la HL, la apo E y probablemente participa el receptor E hepático, aunque el detalle, la manera cómo se suceden los diferentes pasos, no se conozca. Señalemos también que para la formación de las LDL «típicas» las partículas deben desprenderse de las apos C y E que llevaban las IDL y de los fosfolípidos y colesterol libre que permitan reajustar su superficie al menor tamaño de las nuevas partículas (fig. 3).

Se ha observado que el hígado aislado y perfundido de animales experimentales segrega apo B-100, que se asocia a LDL y, asimismo, los estudios cinéticos realizados en ciertos pacientes con hiper-

colesterolemia familiar y otros con hiperlipoproteinemia del tipo III, revelan que una parte de la apo B-100 de las LDL no procede de las VLDL, de lo que se desprende que el hígado puede segregar partículas LDL directamente en humanos normales. En definitiva, para una actividad de los receptores hepáticos no incrementada, un aumento en la producción y liberación de VLDL al plasma debe conducir a la aparición de un mayor número de partículas LDL, pudiendo ser ésta la causa de la hipercolesterolemia en ciertas dislipemias secundarias y en otra de grave pronóstico, como es la hiperlipemia familiar combinada.

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 cuantitativamente más importante en cuando a la captación de las LDL del plasma es el hígado, que da cuenta aproximadamente del 60-70 % del total, seguido del intestino y, en proporción a su peso, de las glándulas esteroideogénicas. El hígado y las adrenales captan las LDL por mediación del receptor B-100, mientras que en el intestino y principalmente en el bazo (donde abundan los macrófagos del sistema retículo endotelial), las LDL son internadas fundamentalmente mediante mecanismos independientes de ese receptor. Los macrófagos disponen del receptor B-100, de otro que reconoce las  $\beta$ -VLDL y las remanentes de quilomicrones y de otro que reconoce las LDL «modificadas» (por acetilación, por acción del malondialdehído, por exposición a células endoteliales, etc.). Este último receptor, descubierto también por J. L. Goldstein y M. S. Brown<sup>4</sup>, se conoce por receptor de acetil-LDL y el proceso que protagoniza, «scavenger», pero aún no está bien definida su trascendencia fisiológica.

El receptor mejor conocido es, sin duda, el de apo B-100, gracias a la labor de los mencionados Goldstein y Brown, en Dallas, Tx<sup>5</sup>. Es una glucoproteína que consta de cinco regiones bien dife-

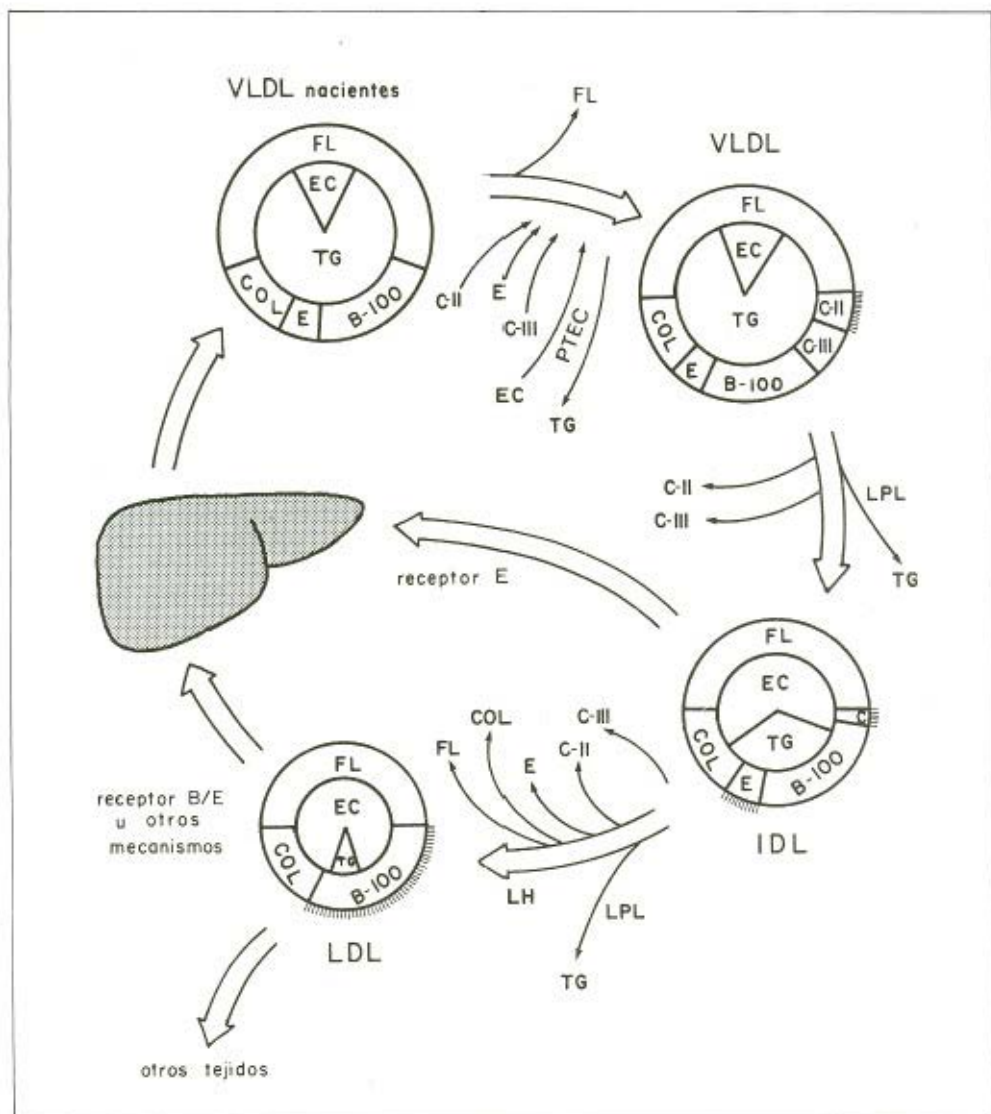


Figura 3.—Esquema del metabolismo de las VLDL y el origen de las LDL (ver el texto para explicación).

renciadas; la del extremo  $\text{NH}_2$  está fuertemente plegada y en las caras externas presenta numerosos grupos cargados negativamente, que son los que interactúan con el dominio correspondiente de las apos B-100 y E. Recientemente, el grupo de H. B. Brewer Jr. en Bethesda, Md<sup>6</sup> ha observado que el receptor LDL de hepatocitos es distinto del aislado de fibro-

blastos, en cuanto posee un PM superior y está codificado por un gen diferente. Las implicaciones fisiológicas de esta diversidad del receptor que reconoce la apo B-100 no se vislumbran todavía, asumiéndose que ambos receptores actúan de manera similar.

Las moléculas de receptor B-100 se localizan en las fosas recubiertas de clatri-



na de los diferentes tipos celulares, y se invaginan dando lugar a endosomas. Si lleva enlazada una lipoproteína, por una caída del pH en el endosoma, la molécula de receptor se desprende, pudiendo volver a la membrana; el endosoma se fusiona con lisosomas y la lipoproteína queda a la acción de las enzimas hidrolíticas. La apo B-100 se hidroliza totalmente y los ésteres de colesterol, por acción de la colesterol esterasa ácida, 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: colesterol aciltransferasa (ACAT) y se acumula en vesículas. El colesterol libre ejerce diversas funciones reguladoras muy importantes: activa la propia ACAT, inhibe la síntesis de nuevas moléculas de receptor a nivel de la transcripción de su mRNA e inhibe la biosíntesis endógena de colesterol por inhibición de la síntesis y estimulación de la degradación de la enzima limitante de esta vía, la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa (HMGCoA red). Por tanto, como resultado de la entrada de colesterol lipoproteico a la célula, disminuye la síntesis de colesterol a partir de acetil-CoA, el colesterol que no es utilizado se esterifica y se almacena y se readapta el número de receptores en la membrana, impidiendo 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 estas hormonas, los requerimientos de colesterol del resto de células son cuantitativamente muy reducidos, puesto que lo utilizan únicamente para la formación de membranas y no pueden metabolizarlo. De ahí que presenten una estricta necesidad de desprenderse de 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. Fisiológicamente se supone que son las HDL<sub>3</sub>, por su riqueza relativa en proteínas y su bajo contenido en colesterol, las que recogen el colesterol libre que se encuentra en exceso en las membranas celulares y, a través de un complicado proceso, este colesterol llega finalmente al hígado para su excreción. La hipótesis de la participación de las HDL y de la enzima LCAT en este «transporte reverso de colesterol» fue lanzada en los años sesenta por Glomset, en unas fechas donde el conocimiento que se disponía sobre el metabolismo de las HDL era muy escaso, lo que subraya el mérito de dicho autor.

Diferentes tipos de células incubadas en presencia de HDL<sub>3</sub> se ha observado que, efectivamente, pierden colesterol y, secundariamente, estimulan la actividad del receptor LDL. Esta acción es desempeñada también por las lipoproteínas de muy alta densidad (VHDL), que son lipoproteínas muy pequeñas y muy ricas en proteína. Por el contrario, las HDL<sub>2</sub> no extraen colesterol de forma neta de las células ni estimulan la actividad del receptor B-100.

La extracción de colesterol de las células puede conseguirse «in vitro» también con simples complejos de apoproteínas y fosfolípidos. Interesantemente, como ha demostrado el grupo de los doctores Stein en Jerusalén<sup>7</sup>, las apoproteínas purificadas de las HDL cuando se incuban sin haber sido asociadas a fosfolípidos, no estimulan la salida de colesterol de las células. Otros autores han observado que distintas apoproteínas (A-I, A-IV, E y, en menor medida, las C), cuando se complejan con fosfolípidos son igualmente eficaces en cuanto a la extracción de colesterol de las células. Todo ello apunta a que no es únicamente la apo A-I (la mayoritaria de las HDL) la que debe mediar este proceso «in vitro», y que el papel de las apoproteínas

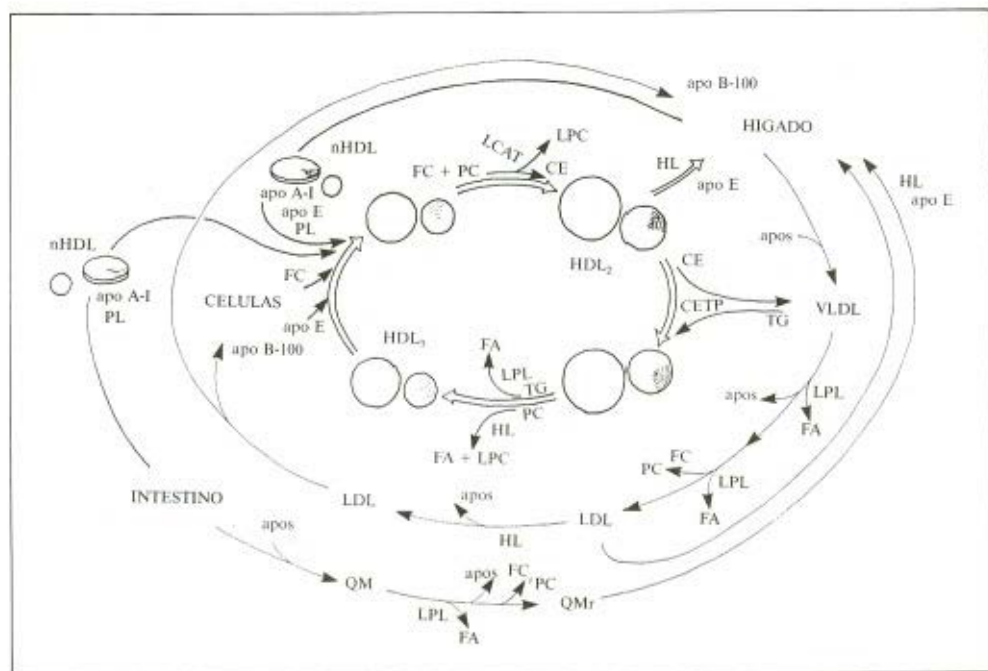


Figura 4.—Esquema general del metabolismo de las HDL y sus relaciones con otras lipoproteínas (ver el texto para explicación).

«in vitro» es dispersar los fosfolípidos para formar micelas discoidales que serían los auténticos aceptores de colesterol.

Dado que las HDL pueden enlazarse a las membranas celulares y que esta unión se incrementa cuando las células han sido previamente sobrecargadas con colesterol, el grupo del Dr. Oram propone que la transferencia de colesterol de la membrana a la lipoproteína está mediada precisamente por su unión al «receptor» (ya se ha comentado anteriormente la posible naturaleza de la unión de las HDL a las membranas). No obstante, el colesterol también puede fluir a través de una delgada capa de agua y puede no ser estrictamente necesaria la interacción directa entre la lipoproteína y la membrana para que el colesterol pueda ser tomado por las HDL. Independientemente de cuál sea el mecanismo, para que se produzca una salida neta de colesterol de la célula debe haber un ingrediente químico que lo favo-

rezca, siendo éste la diferencia en la relación colesterol libre/fosfolípidos entre la membrana celular y la superficie de la lipoproteína. A este respecto, la relación fosfolípidos/colesterol libre en número de moléculas es de alrededor de nueve en las HDL<sub>3</sub> y menor de cuatro en las HDL<sub>2</sub>, lo cual explica que las HDL<sub>3</sub> sean efectivos aceptores de colesterol a diferencia de las HDL<sub>2</sub>.

Una vez en la lipoproteína, el colesterol libre es esterificado por la LCAT y los ésteres migran al núcleo de la partícula. Las HDL<sub>3</sub> no solamente se enriquecen de esta manera en colesterol, sino que también toman fosfolípidos y apoproteínas de otras lipoproteínas, lo cual conduce al engrandecimiento de la partícula y la formación final de HDL<sub>2</sub> (fig. 4). En este proceso es interesante la adquisición de apo E de ciertos tipos de células (por ejemplo, macrófagos), ya que ello posibilita que determinadas HDL<sub>2</sub> sean captadas por los hepatocitos a través del receptor E (fig. 4). Aun sien-

do éste un mecanismo de transporte reverso de colesterol, no parece ser el mayoritario en humanos. El colesterol de las HDL<sub>2</sub> es transferido a las VLDL por acción de la CETP y, vehiculizado por las lipoproteínas que contienen apo B-100 (IDL y LDL), es dirigido de nuevo a las células extrahepáticas o, mayoritariamente, al hígado para su excreción final (fig. 4). Como resultado de la acción de la CEPT, las HDL pierden colesterol esterificado, pero toman triglicéridos de las VLDL, de manera análoga a como ocurría en las LDL (figs. 3 y 4). Por acción de la LPL, estos triglicéridos son hidrolizados y la partícula resultante posee un menor contenido en lípidos fuertemente apolares. A su vez, la HL hidroliza fosfolípidos permitiendo que la partícula reajuste su superficie. Todos estos cambios conducen a la formación de HDL<sub>3</sub> a partir de HDL<sub>2</sub>. Al esclarecimiento de todos estos sucesos metabólicos que, no obstante, aún no están totalmente establecidos, han contribuido de manera notable los numerosos trabajos realizados por el doctor Sholmo Eisenberg en colaboración con otros investigadores<sup>8</sup>.

Hasta ahora se han comentado los intercambios y transferencias de material lipídico entre las HDL y otras lipoproteínas y las células, pero falta mencionar el origen de las partículas de HDL. Se ha demostrado que tanto el hígado como el intestino segregan partículas discoidales y otras muy pequeñas que reciben el nombre genérico de HDL nacientes (nHDL). Existen diferencias cualitativas entre ellas, destacando el hecho de que las de intestino carecen de apo E. Estas lipoproteínas son ricas en proteína y en fosfolípidos, por lo que son ideales aceptores de colesterol y parece probable que su camino metabólico sea equivalente al de las HDL<sub>3</sub> (fig. 4). Otra fuente de material lipídico y apoproteico para las HDL son los componentes que se desprenden de las VLDL y los QM en su catabolismo. En nuestro laboratorio pudimos observar que tras la acción de la

LPL, estas lipoproteínas ricas en triglicéridos veían notablemente alterado su aspecto al microscopio (aparte de los esperados cambios en la composición y densidad), observándose en la superficie de las lipoproteínas y también sueltas en el medio, estructuras en forma de paquetes de láminas superpuestas<sup>9</sup>. Estas estructuras pueden constituirse en precursores de las HDL.

Hemos considerado las HDL<sub>2</sub> y las HDL<sub>3</sub> como poblaciones de lipoproteínas con un metabolismo homogéneo dentro de ellas. La utilización de técnicas con mayor resolución que la ultracentrifugación en equilibrio de densidad está revelando la existencia tanto en las HDL<sub>2</sub> como de las HDL<sub>3</sub>, subpoblaciones con diferente composición en lípidos y en apoproteínas. En nuestro laboratorio, E. Orozco, mediante cromatografía de afinidad a la heparina, ha podido identificar hasta tres subpoblaciones dentro de las HDL<sub>2</sub> y de las HDL<sub>3</sub><sup>10</sup>; su contenido en apo E varía fuertemente entre ellas y también el de apo A-II en relación al de apo A-I. Por otra parte, en colaboración con R. H. Knopp, en Seattle, hemos comprobado que las subfracciones de las HDL<sub>2</sub> se comportan de manera muy diferente entre sí en cuanto a su capacidad de ceder colesterol a las células trofoblásticas en cultivo y estimular su síntesis de progesterona. Estos datos junto con los de otros autores demuestran la gran heterogeneidad de las HDL; cada una de estas subpoblaciones de HDL mencionadas, que presentan diferente composición apoproteica, pueden representar puntos intermedios en el metabolismo de las HDL<sub>2</sub> y HDL<sub>3</sub>, que en la figura 4 se ha diseñado cíclico, pero también puede tratarse de poblaciones de partículas con metabolismo, al tiempo de que ese devenir cíclico puede no cumplirse para todos los tipos de HDL. Sin duda, la profundización en el estudio de estas subpoblaciones contribuirá a perfilar con mayor precisión el hasta ahora intrincado metabolismo de las lipoproteínas de alta densidad.

## BIBLIOGRAFIA

1. MAHLEY, R. H.; INNERARITY, T. L.; RALL, S. C., Jr.; y WEISGRABER, K. H.: Plasma lipoproteins: apolipoprotein structure and function. *J. Lipid. Res.*, 25:1277-1294, 1984.
2. BRINTON, E. A.; ORAM, J. F.; CHEN, C. H.; ALBERS, J. J., y BIEMAN, E. L.: Binding of high density lipoproteins to cultured fibroblasts after chemical alteration of apoprotein amino acid residues. *J. Biol. Chem.*, 261:495-503, 1986.
3. TABAS, I., y TALL, A. R.: Mechanism of the association of HDL<sub>2</sub> with endothelial cells, smooth muscle cells, and fibroblasts. Evidence against the role of specific ligand and receptor proteins. *J. Biol. Chem.*, 259:13897-13905, 1984.
4. BROWN, M. S., y GOLDSTEIN, J. L.: Lipoprotein metabolism in the macrophage: Implications for cholesterol deposition in atherosclerosis. *Ann. Rev. Biochem.*, 52:223-261, 1983.
5. BROWN, M. S., y GOLDSTEIN, J. L.: A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science*, 232:34-47, 1986.
6. HOEG, J. M.; DEMOSKY, S. J., Jr.; LACKNER, K. J.; OSBORNE, J. C., Jr.; OLIVIER, C., y BREWER, H. B., Jr.: The expressed human hepatic receptor for LDL differs from the fibroblast LDL receptor. *Arteriosclerosis*, 5:509a, 1985.
7. STEIN, G.; STEIN, Y.; LEFEVRE, M., y ROHEIM, P. S.: The role of apolipoprotein A-IV in reverse cholesterol transport studied with cultured cells and liposomes derived from an ether analog of phosphatidylcholine. *Biochim. Biophys. Acta*, 878:7-13, 1986.
8. EISENBERG, S.: High density lipoprotein metabolism. *J. Lipid. Res.*, 25:1017-1057, 1984.
9. LASUNCIÓN, M. A.; LLOBERA, M., y HERRERA, E.: Morphological and compositional changes of rat plasma triglyceride-rich lipoproteins incubated with adipose tissue. *Arch. internat. Physiol. Biochim.*, 89:57-62, 1981.
10. OROZCO, E.: Subpoblaciones de HDL<sub>2</sub> y HDL<sub>3</sub> humanas y su interacción con enzimas lipolíticas. Tesina de Licenciatura, Universidad Autónoma de Madrid, 1987.