

ABREVIATURAS

Se han utilizado las siguientes abreviaturas: Ser, serina; Thr, treonina; Asn, asparagina; Glc, glucosa; Man, manosa; GlcNAc, N-acetilglucosamina; Fuc, fucosa; Gal, galactosa; GalNAc, N-acetilgalactosamina; NeuAc, ácido siálico o acetilneuramínico; UDP-Glc, uridín-difosfato-glucosa; UDP-GalNAc, uridín-difosfato-N-acetilgalactosamina; GDP-Man, guanosín-difosfato-manosa; UDP-GlcNAc, uridín-difosfato-N-acetilglucosamina.

BIBLIOGRAFIA

- Berger, E. G.; Buddecke, E.; Kamerling, J. P.; Kobata, A.; Paulson, J. C., y Vliegthart, J. F. G. (1982): Structure, biosynthesis and functions of glycoprotein glycans. *Experientia*, 38, 1129-1162.
- Beyer, T. A.; Rearick, J. I.; Paulson, J. C.; Prieels, J. P.; Sadler, J. I., y Hill, R. L. (1979): Biosynthesis of mammalian glycoproteins. Glycosylation pathways in the synthesis of the nonreducing terminal sequences. *J. Biol. Chem.*, 254, 12531-12541.
- Cohen, R. E.; Zhang, W., y Ballou, C. E. (1982): Effects of mannoprotein mutations on *Saccharomyces cerevisiae* core oligosaccharide structure. *J. Biol. Chem.*, 257, 5730-5737.
- Hubbard, S. C., e Ivatt, R. J. (1981): Synthesis and processing of asparagine-linked oligosaccharides. *Ann. Rev. Biochem.*, 50, 555-583.
- Kornfeld, R., y Kornfeld, S. (1980): Structure of glycoproteins and their oligosaccharide units. En Lennarz, W. J. (dir.): *The biochemistry of glycoproteins and proteoglycans*, 1-34. Plenum Press, Nueva York.
- Montreuil, J. (1980): Primary structure of glycoprotein glycans: basis for the molecular biology of glycoproteins. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, 37, 158-223.
- Neufeld, E. F., y Ashwell, G. (1980): Carbohydrate recognition systems for receptor-mediated pinocytosis. En Lennarz, W. J. (dir.): *The biochemistry of glycoproteins and proteoglycans*, 241-266. Plenum Press, Nueva York.
- Parodi, A. J. (1981): Biosynthetic mechanisms for cell envelope polysaccharides. En Arnold, W. N. (dir.): *Yeast cell envelopes. Biochemistry, biophysics and ultrastructure*, vol. II, 47-64. CRC Press, Boca Ratón, Florida.
- Parodi, A. J. (1981): The mechanism of synthesis of the polysaccharide part of mannan in *Saccharomyces cerevisiae*. *Arch. Biochem. Biophys.*, 210, 372-382.
- Parodi, A. J.; Lederkremer, G. Z., y Mendelzon, D. H. (1983): Protein glycosylation in *Trypanosoma cruzi*. The mechanisms of glycosylation and structure of protein-bound oligosaccharides. *J. Biol. Chem.*, 258, 5589-5595.
- Parodi, A. J., y Leloir, L. F. (1979): The role of lipid intermediates in the glycosylation of proteins in the eucaryotic cell. *Biochim. Biophys. Acta*, 559, 1-37.
- Parodi, A. J.; Mendelzon, D. H., y Lederkremer, G. Z. (1983): Transient glucosylation of protein-bound $\text{Man}_6\text{GlcNAc}_2$, $\text{Man}_8\text{GlcNAc}_2$ and $\text{Man}_7\text{GlcNAc}_2$ in calf thyroid cells: a possible recognition signal in the processing of glycoproteins. *J. Biol. Chem.*, 258, 8260-8265.
- Schachter, H., y Roseman, S. (1980): Mammalian glycosyltransferases: their role in the synthesis and function of complex carbohydrates and glycolipids. En Lennarz, W. J. (dir.): *The biochemistry of glycoproteins and proteoglycans*, 85-160. Plenum Press, Nueva York.
- Staneloni, R. J., y Leloir, L. F. April (1982): The biosynthetic pathway of the asparagine-linked oligosaccharides of glycoproteins, 289-326. *CRC Critical Reviews in Biochemistry*. CRC Press, Boca Ratón, Florida.
- Struck, D. K., y Lennarz, W. J. (1980): The function of saccharide-lipids in synthesis of glycoproteins. En Lennarz, W. J. (dir.): *The biochemistry of glycoproteins and proteoglycans*, 35-83. Plenum Press, Nueva York.

8. METABOLISMO DE LAS LIPOPROTEINAS DE MUY BAJA DENSIDAD (VLDL)

E. Herrera y M. A. Lasunción

Introducción

Procedencia de los lípidos de las VLDL

Metabolismo extrahepático de las VLDL; lipoproteín-lipasa

Destino de los productos lipídicos derivados del catabolismo de las VLDL

Resumen

Bibliografía

INTRODUCCION

El metabolismo de las lipoproteínas plasmáticas comprende una serie de reacciones bioquímicas específicas y de procesos fisiológicos más generales, conducentes a garantizar el transporte de los lípidos a través de la sangre, entre los distintos tejidos del organismo. Debido a la variedad en tipos de lipoproteínas existentes y a la complejidad de los procesos que participan, el metabolismo

de las lipoproteínas se conoce todavía de forma incompleta, especialmente en lo que se refiere a su regulación.

El metabolismo general de las lipoproteínas se resume en la figura 1 y puede esquematizarse asumiendo dos lados principales de síntesis: tracto gastrointestinal e hígado, y uno de transformación de las lipoproteínas, el plasma. En los lados de síntesis se forman partículas que son precursoras de las lipoproteínas que se detectan en sangre. Esas partículas se denominan *nacientes (nascent particles)* y son segregadas como tales a la circulación. En sangre, estas partículas intercambian componentes lipídicos y proteicos, para llegar a adquirir la estructura y composición de las lipoproteínas plasmáticas típicas (*mature particles*). Estas lipoproteínas son catabolizadas a nivel de los distintos tejidos del organismo, bien de forma parcial, transformándose en lipoproteínas con otras características físico-químicas, o bien siendo internalizadas por las células de estos tejidos para su degradación final.

En este capítulo nos referiremos especialmente al metabolismo de las lipoproteínas ricas en triacilglicéridos (quilomicrones y lipoproteínas de muy baja densidad o VLDL). En nuestro laboratorio tenemos amplia experiencia en estudios relacionados con el metabolismo de las VLDL, por lo que vamos a dedicar una atención particular a ellas.

Las VLDL son partículas subsféricas, constituidas por un núcleo de triacilglicéridos y algunas moléculas de esteres de colesterol, rodeado de lípidos más polares (fosfolípidos y colesterol), con sus cabezas hidrofílicas orientadas hacia el exterior. Entre estas cabezas polares se intercalan moléculas de proteínas (*apoproteínas*).

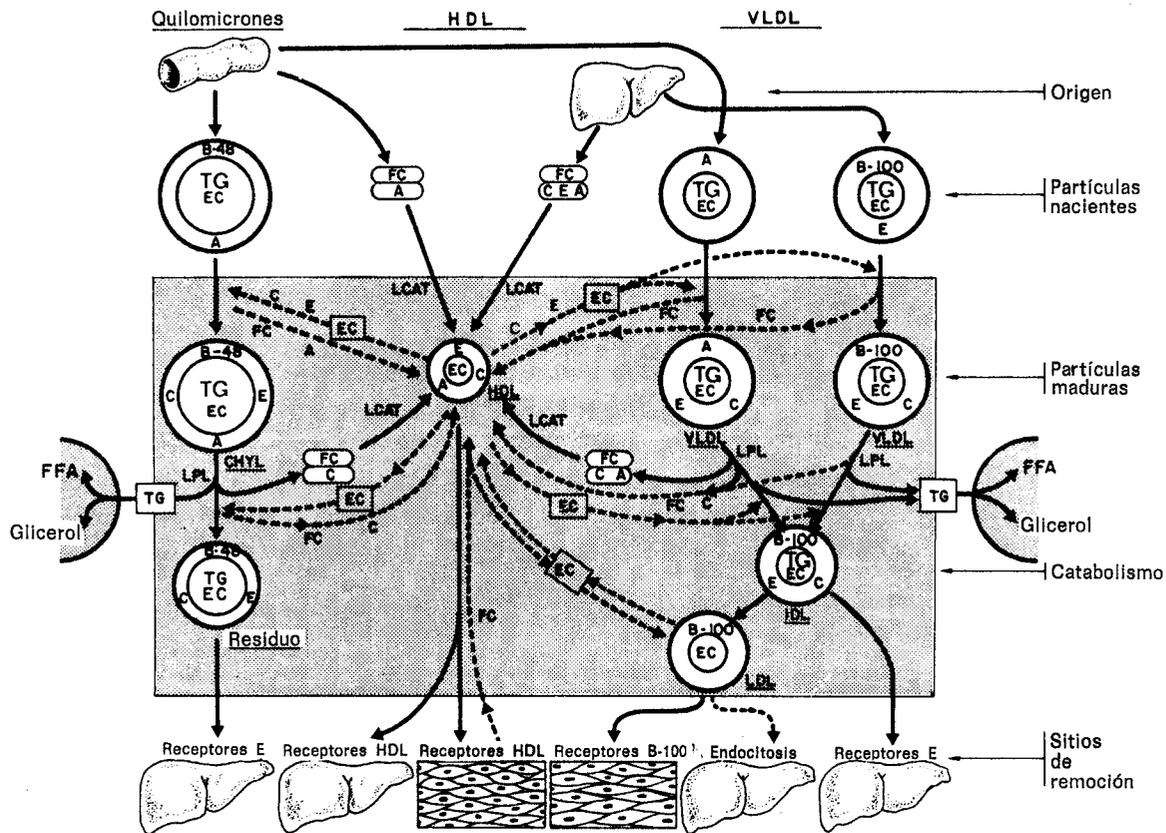


Fig. 1. Esquema general del metabolismo de las lipoproteínas. El recuadro central corresponde a las reacciones enzimáticas e intercambios moleculares que tienen lugar en el compartimento plasmático. Los nombres y abreviaturas se han expresado en inglés, por ser ésta la nomenclatura utilizada comúnmente: TG, triacilglicéridos; EC, colesterol esterificado; FC, colesterol libre; LCAT, lecitíncolesterol-aciltransferasa; LPL, lipoprotein-lipasa; FFA, ácidos grasos libres; A, B-48, B-100, C y E, identificación de las correspondientes apoproteínas.

Las apoproteínas más abundantes y de mayor importancia funcional en las VLDL humanas son las apo B-100 y C-II, aunque también hay C-I y E (para revisión, ref. 10).

La apo B-100, con un peso molecular de 549.000 daltons, desempeña una función crítica en la configuración estructural de la VLDL. Esto se pone de manifiesto porque la ausencia de apo B-100 inhibe drásticamente la síntesis de VLDL, como ocurre en la «abetalipoproteíemia» (3). Asimismo, la apo B-100 determina el reconocimiento de las lipoproteínas que la transportan, por parte de receptores específicos en las células de distintos tejidos (para revisión, ref. 13).

La apo C-II también participa en la configuración estructural de la VLDL, pero su principal papel funcional es estimular la actividad catalítica de la lipoprotein-lipasa (26). Este enzima cataliza la hidrólisis de los triacilglicéridos en las lipoproteínas ricas en ellos, quilomicrones y VLDL (para revisión, ref. 23). La apo C-II es un péptido de 78 aminoácidos, con un peso molecular de 10.000 daltons y en cuya secuencia presenta dos regiones funcionalmente distintas. La región del -NH₂ terminal, de 55 aminoácidos, está constituida por tres secuencias anfipáticas helicoides y se encarga de la unión a lípidos (21). El tercio de la molécula correspondiente al -COOH terminal, sin embargo, constituye la región específica para interactuar con la lipoprotein-lipasa, activándola (28). El papel de la apo C-II en el metabolismo de las lipoproteínas se ilustra claramente en la denominada «deficiencia familiar de apo C-II». Esta enfermedad conlleva un incremento en los niveles circulantes de lipo-

proteínas ricas en triacilglicéridos, como consecuencia de una inhibición en la actividad de lipoprotein-lipasa, que da como resultado una disminución del catabolismo de estas lipoproteínas.

Globalmente, el metabolismo de las VLDL puede resumirse como se indica de forma esquemática en la figura 2. Aproximadamente, un 90 % de las partículas nacentes de VLDL son de procedencia hepática y transportan los triacilglicéridos de síntesis endógena. El 10 % restante de dichas partículas se forma en la mucosa intestinal, a partir de los lípidos de la dieta (3).

Al llegar a la circulación sistémica, las partículas nacentes de VLDL ceden colesterol libre (FC) y apo A a las HDL, mientras que reciben de éstas colesterol esterificado (EC), mediante la denominada «proteína transferidora de EC» (ECTP), así como apo C y apo E. Así se configuran las partículas maduras de VLDL, que al poseer ya apo C-II en su exterior pueden interactuar con la lipoprotein-lipasa de los tejidos extrahepáticos. Al actuar sobre las VLDL, este enzima hidroliza los triacilglicéridos, dando lugar a ácidos grasos libres (FFA) y glicerol, al mismo tiempo que facilita la cesión de apo C y apo E a las HDL y recibe colesterol esterificado de éstas. En consecuencia, las VLDL se transforman de manera progresiva en partículas de menor tamaño y mayor densidad, denominadas IDL (lipoproteínas de densidad intermedia). Una pequeña fracción de estas IDL (aproximadamente un 30 %) es captada por los tejidos que reconocen la apo E de su capa externa (en particular, el hígado), para ser internalizadas y catabolizadas (29). El resto de las IDL prosigue su intercambio de componentes con las

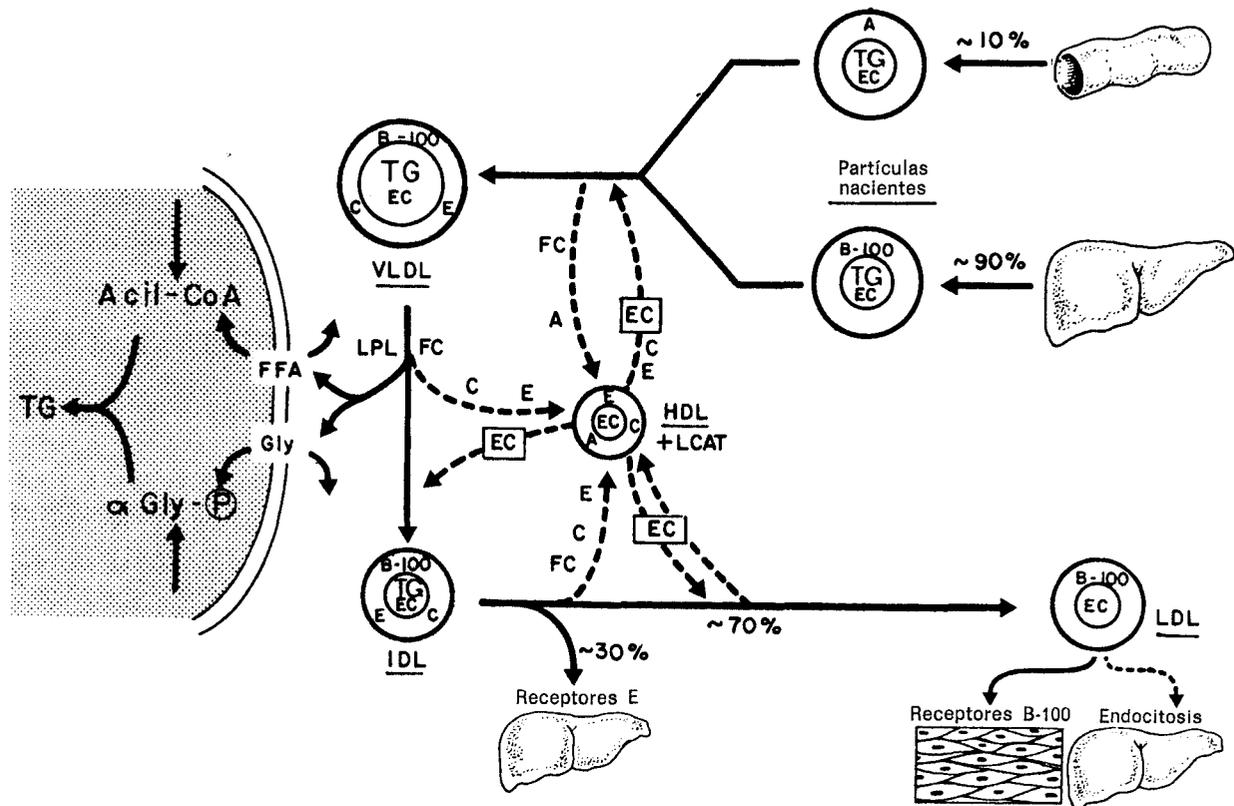


Fig. 2. Esquema del metabolismo de las VLDL.

HDL, dando lugar a partículas de menor tamaño y mayor contenido relativo de colesterol esterificado, denominadas LDL (lipoproteínas de baja densidad) (8). No se han establecido totalmente los factores que controlan esta transformación de IDL en LDL, pero es facilitada por la *lecitín:colesterol-aciltransferasa* (LCAT) y la ECTP.

La LCAT es un enzima de origen hepático, que es segregado a la sangre donde ejerce su acción catalítica sobre el colesterol y la lecitina, localizadas en las HDL ricas en apo A-I, la cual es un cofactor específico para dicho enzima. Así, el colesterol libre de las HDL, procedente por cesión de otras lipoproteínas o de las células de los tejidos, es esterificado por la LCAT y parcialmente transferido a las IDL por la ECTP, en la síntesis de las LDL.

El destino final de las LDL es su unión (y posterior internalización y catabolismo) a las células que contienen receptores específicos de apo B-100 (para revisión, ref. 13) o su captación por células del sistema reticuloendotelial (en particular, macrófagos) por endocitosis, mediada o no por receptores específicos (para revisión, ref. 5).

PROCEDENCIA DE LOS LIPIDOS DE LAS VLDL

Como se ha indicado antes, el hígado es el principal lado de síntesis de VLDL y, de hecho, tras la hepatectomía se observa una rápida y progresiva desaparición de VLDL de la circulación (1). Los triacilglicéridos de las VLDL son de procedencia endógena: de síntesis en el propio hígado a partir de sustratos lipogénicos o de los productos que le llegan derivados de la lipólisis del tejido adiposo. En este sentido, hemos observado reciente-

mente que el hígado constituye el principal receptor del glicerol y de los ácidos grasos libres de la circulación (20) y que, cuando se administran intravenosamente marcados con isótopos radiactivos, se incorporan a los triacilglicéridos asociados a las VLDL circulantes (6). De forma esquemática, el proceso puede resumirse como se indica en la figura 3. En ella se pone de manifiesto cómo los productos derivados de la lipólisis del tejido adiposo (ácidos grasos libres y glicerol) llegan al hígado, donde son transformados a sus formas activas (acil-CoA y glicerol-3-fosfato). Aunque no es su única vía de metabolización, estos productos, junto con los de síntesis en el propio hígado, pueden esterificarse para la formación de los triacilglicéridos. Finalmente, estos triacilglicéridos se acoplan con fosfolípidos, colesterol y las apoproteínas correspondientes, para configurar las partículas de VLDL, que salen del hígado a la circulación, con destino a los distintos tejidos periféricos.

METABOLISMO EXTRAHEPÁTICO DE LAS VLDL: LIPOPROTEIN-LIPASA

La transformación de VLDL en IDL y, consecuentemente, la síntesis de LDL está mediada por la acción catalítica de la lipoproteín-lipasa (LPL, en figs. 1 y 2). Este enzima se sintetiza en forma de proenzima inactivo en los tejidos extrahepáticos y es segregado al espacio extracelular para llegar a enclavarse en el endotelio de los capilares que irrigan el tejido correspondiente. En este proceso, la molécula de lipoproteín-lipasa se modifica y aparece en su forma más activa cuando se encuentra localizada fuera de la célula donde se ha sintetizado. En el endotelio de los capilares se ancla mediante largas molé-

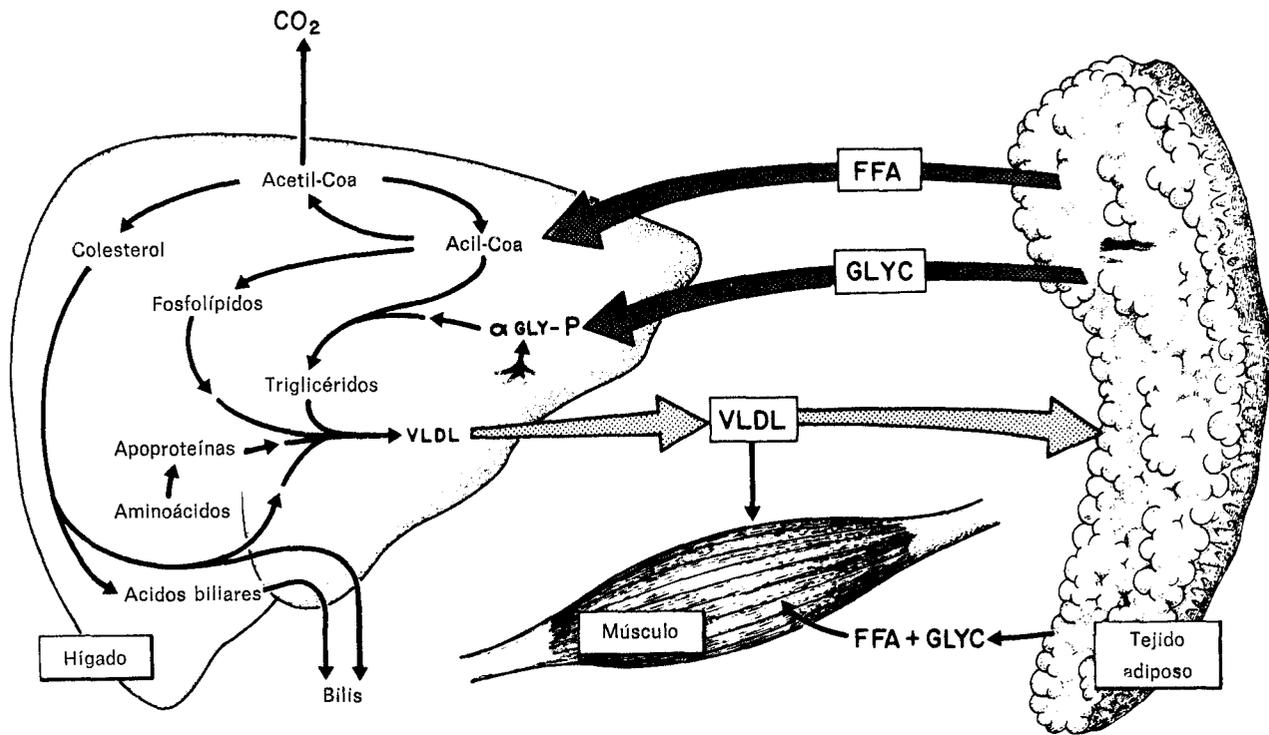


Fig. 3. Relaciones entre órganos en cuanto al transporte de triacilglicéridos asociados a las VLDL desde su lado de origen, el hígado, hasta los sitios de su catabolismo, los tejidos extrahepáticos. También se indica en el esquema la liberación de ácidos grasos libres (FFA) y glicerol del tejido adiposo hacia el hígado, como sustratos para la síntesis de los triacilglicéridos de las VLDL, junto a los formados en el propio tejido.

culas de glucosaminglucanos, que le permiten adquirir una disposición capaz de «abrazar» las partículas de lipoproteínas ricas en triacilglicéridos, que son los sustratos sobre los que actúa. De esta forma, a pesar de que el peso molecular de la lipoprotein-lipasa (se ha calculado que la forma funcional es un dímero de 127.000 daltons, ref. 12) es muy inferior al de sus sustratos (quilomicrones, $0,4-30 \times 10^9$, y VLDL, $5-10 \times 10^6$ daltons), los sitios activos del enzima llegan a interactuar con dichas lipoproteínas para realizar su acción catalítica. Esta interacción se realiza precisamente por mediación de la apo C-II (28) presente en la parte externa de las partículas maduras de quilomicrones y VLDL. De acuerdo con esto, la actividad del enzima es mínima cuando no hay apo C-II en el ensayo y no se manifiesta en individuos con carencia congénita de esta apoproteína.

La acción de la lipoprotein-lipasa es específica para su sustrato, de tal manera que, cuando al epidídimo graso de rata (que posee una elevada actividad de dicho enzima) se ofrecen *in vitro* partículas artificiales de albúmina-triacilglicéridos, la velocidad de hidrólisis de estos triacilglicéridos es prácticamente cero. Sin embargo, esta misma preparación (fig. 4) hidroliza, muy activamente y de forma progresiva con el tiempo de incubación, los triacilglicéridos que se le ofrecen en forma de VLDL intactas. En ambas incubaciones, el medio había sido suplementado con apo C-II, para garantizar la eficacia catalítica del enzima.

La acción de la lipoprotein-lipasa sobre quilomicrones y VLDL se ejerce hidrolizando los triacilglicéridos del interior de estas lipoproteínas. Ello produce un «vaciamiento» parcial de su contenido, que hemos podido observar incluso morfológicamente (18). Al microscopio electrónico, las nuevas partículas formadas presentan un

aspecto muy irregular y aparecen estructuras lamelares en forma de capas apiladas, que recuerdan las HDL nacientes (18). Estas lipoproteínas, formadas como producto de la acción de la lipoprotein-lipasa sobre quilomicrones y VLDL, son más densas y tienen un contenido relativo de apoproteínas superior que el de sus precursores (18).

La heparina compite con los glucosaminglucanos que enclavan la lipoprotein-lipasa a la membrana del endotelio capilar, produciendo su movilización (o liberación) al torrente circulatorio. Esto se pone de manifiesto en el hecho de que en el plasma de individuos sanos no se detecta actividad del enzima, mientras que aumenta extraordinariamente tras la administración de heparina, lo cual se utiliza como una prueba clínica para su estudio. La heparina facilita, a su vez, la activación de la lipoprotein-lipasa, ya que su acción se observa también en preparaciones de adipocitos *in vitro* (fig. 5). A diferencia de los trozos de tejido adiposo, en los que el enzima está intacto y, por tanto, la actividad que en ellos se detecta es elevada (fig. 5), en los adipocitos aislados el enzima extracelular es dañado por la acción proteolítica de la colagenasa utilizada en su aislamiento (17). A pesar de ello, aunque la actividad de la lipoprotein-lipasa en la preparación de adipocitos es muy baja en condiciones basales (fig. 5), la incubación en presencia de heparina produce un aumento en la actividad del enzima que se detecta en el medio, de forma similar a lo que ocurre con los trozos de tejido. Estos datos indican que la heparina no solamente facilita el «desanclaje» de la lipoprotein-lipasa de su localización extracelular, activando así su liberación al medio de incubación en los trozos de tejido incubados *in vitro*, sino que incrementa el *turnover* del enzima. De esta forma, la heparina acelera el proceso

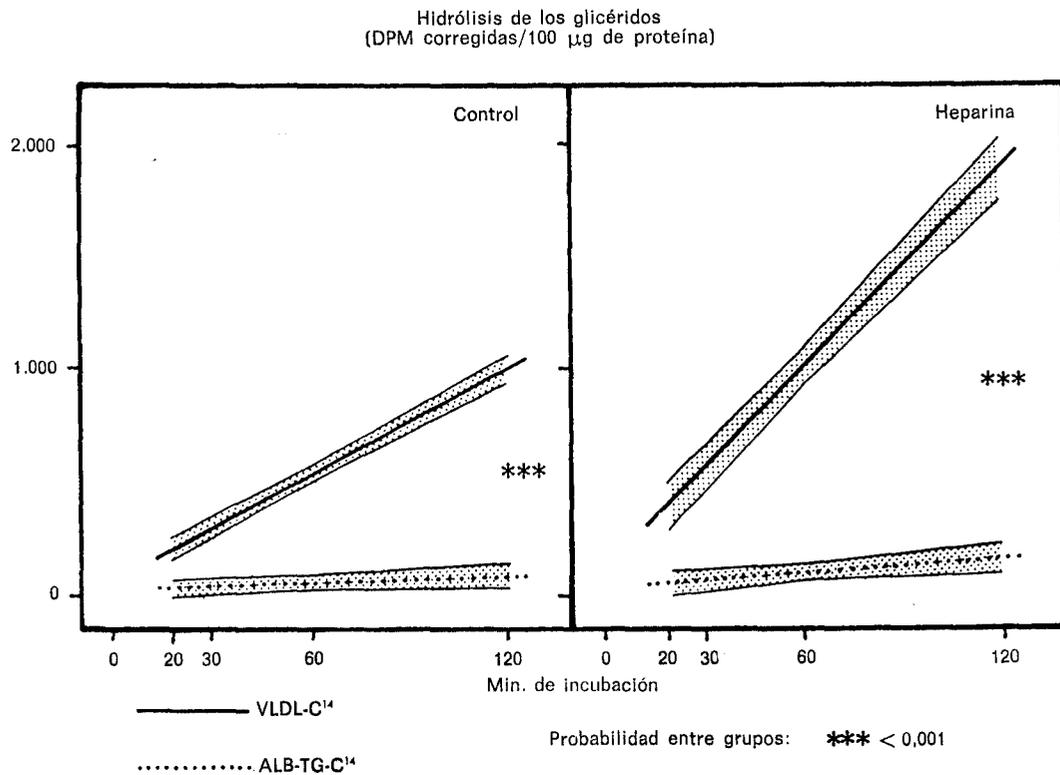


Fig. 4. Hidrólisis de los triacilglicéridos (liberación de ácidos grasos-C¹⁴ al medio) de VLDL-C¹⁴ o de complejos albúmina-triacilglicéridos-C¹⁴ tras su incubación con trozos de epidídimo graso de rata, en presencia o ausencia (control) de heparina. Se observa que la hidrólisis que cataliza la lipoprotein-lipasa del tejido adiposo sobre las VLDL es muy superior que sobre los complejos de albúmina-triacilglicéridos. A su vez, la heparina incrementa la acción del enzima cuando el sustrato es VLDL, pero no cuando es el complejo. DPM, desintegraciones por minuto.

de maduración y activación molecular de la lipoprotein-lipasa, y esta acción debe tenerse en cuenta al interpretar los efectos que tiene la administración de aquélla sobre la actividad del enzima en plasma.

DESTINO DE LOS PRODUCTOS LIPIDICOS DERIVADOS DEL CATABOLISMO DE LAS VLDL

Los ácidos grasos libres y el glicerol liberados en la hidrólisis de los triacilglicéridos por acción de la lipoprotein-lipasa sobre las VLDL (y quilomicrones) son parcialmente captados por el tejido subyacente. La proporción de esta captación y el destino metabólico último varían para cada uno de dichos productos (ácidos grasos libres y glicerol) y de unos tejidos a otros. Así, cuando se incuban trozos de tejido adiposo (epidídimo graso) o adipocitos de rata, en presencia de VLDL premarcadas con ³H en sus ácidos grasos esterificados y con ¹⁴C en su glicerol de glicéridos, se observa que varía la efectividad hidrolítica de ambas preparaciones (fig. 6). Como era de esperar, en función de los efectos de la heparina sobre la actividad de lipoprotein-lipasa, la presencia de dicho compuesto en el medio de incubación aumenta el efecto hidrolítico de ambas preparaciones (trozos de tejido y adipocitos aislados) sobre las ³H-¹⁴C-VLDL (fig. 6). Una parte de los productos de esta hidrólisis son captados por dichas preparaciones, pero la proporción de la captación varía de los trozos a los adipocitos, y es superior para el caso de los ácidos grasos (³H-FA) que para el glicerol (¹⁴C-G).

El destino principal de los ácidos grasos y el glicerol captados por el tejido adiposo es la resíntesis de triacilglicéridos para su acumulación en el interior del adipocito (16).

La metabolización del glicerol liberado del catabolismo de las VLDL en el tejido adiposo contrasta con la suposición clásica de que, a diferencia de otros tejidos, el adiposo carece de glicerol-quinasa para fosforilar dicho metabolito. En contra de dicha hipótesis, nosotros hemos demostrado reiteradamente y en diferentes condiciones experimentales que el tejido adiposo posee glicerol-quinasa y, por consiguiente, capacidad para metabolizar el glicerol (9, 14, 19). Esta actividad es inferior a la de otros tejidos (en particular, la del hígado), pero su presencia en el tejido adiposo le garantiza el continuo aporte intracelular de glicerol-3-fosfato para la síntesis de los triacilglicéridos que acumula. Otros autores también han encontrado actividad glicerol-quinasa en tejido adiposo, demostrando a su vez que aumenta con la obesidad y el hiperinsulinismo (27). Todo ello hace pensar que el proceso de hidrólisis de los triacilglicéridos de las lipoproteínas ricas en ellos, catalizada por la lipoprotein-lipasa, y la captación de sus productos por el tejido adiposo deben desempeñar un papel crítico en la modulación de los depósitos grasos en el organismo.

A pesar de que la estructura de la lipoprotein-lipasa parece ser igual en todos los tejidos (12), la respuesta de su actividad a las hormonas difiere de unos a otros. Esto puede deberse a la distinta distribución celular del enzima de unos tejidos a otros, la cual varía también de forma distinta según la naturaleza del estímulo hormonal (7, 22). La actividad de la lipoprotein-lipasa es máxima

en tejido adiposo y prácticamente inapreciable en hígado (24). A su vez, mientras la insulina activa el enzima de tejido adiposo (4), facilitando la incorporación en él de lípidos de VLDL (2), la misma hormona inhibe el de corazón (11), así como la captación por este tejido de dichos lípidos (2). Las catecolaminas, al mismo tiempo, tienen el efecto opuesto a la insulina sobre la actividad lipoproteín-lipasa de estos mismos tejidos (30). Los efectos combinados de estas hormonas participan en la respuesta de la actividad del enzima al ayuno, que disminuye en el tejido adiposo y aumenta en el corazón (25).

Es evidente que estas diferencias entre los tejidos en cuanto a su actividad lipoproteín-lipasa van a dirigir el destino de los triacilglicéridos de las lipoproteínas circulantes, lo cual coincide con sus respectivas necesidades fisiológicas. Como ejemplo de esta «canalización dirigida» de los triacilglicéridos puede servirnos la situación peculiar que se presenta en la madre al final de la gestación, la cual ha sido extensamente estudiada en nuestro laboratorio.

En la segunda mitad de la gestación hay un intenso incremento de la concentración de triacilglicéridos circulantes, que corresponde específicamente a los asocia-

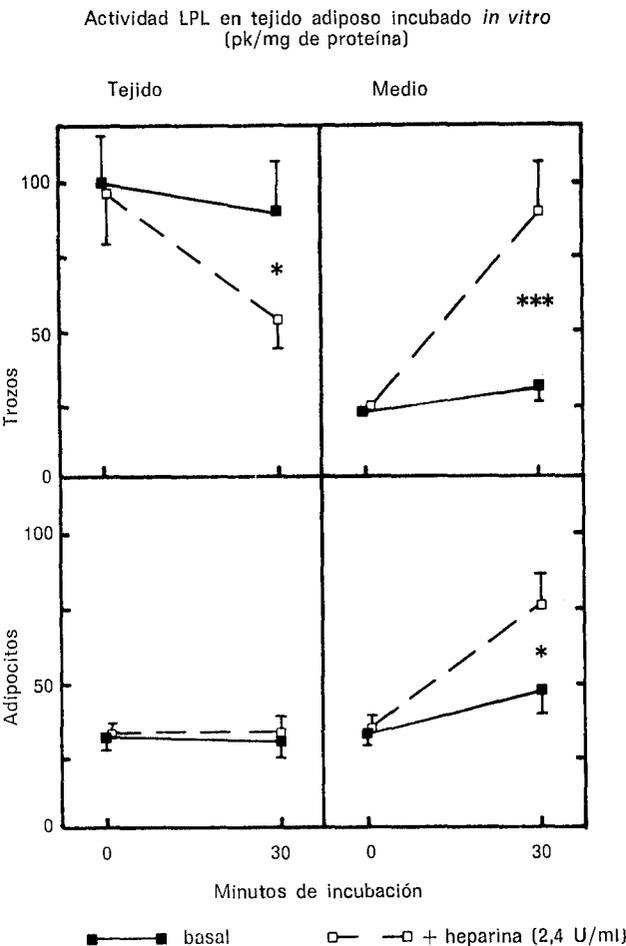


Fig. 5 Variación de la actividad de lipoproteín-lipasa en «tejido» y en «medio» tras la incubación de trozos de epidídimo graso de rata o de adipocitos aislados con colagenasa del mismo tejido. Se observa que la actividad del enzima es superior en los trozos que en los adipocitos aislados. La heparina estimula su liberación al medio de incubación, lo cual va acompañado de una disminución en la actividad que permanece en el «tejido» cuando éste se incubaba en forma de trozos y no así cuando se incuban los adipocitos aislados.

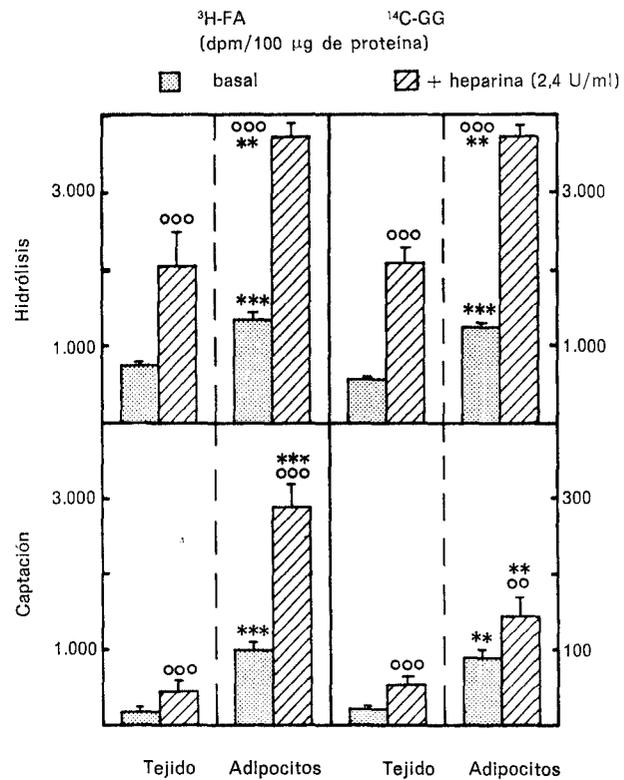


Fig. 6. Efecto de la incubación de trozos de epidídimo graso de rata o sus adipocitos aislados sobre la hidrólisis de los triacilglicéridos (ácidos grasos- ^3H = $^3\text{H-FA}$, y glicerol de glicéridos ^{14}C = $^{14}\text{C-GG}$) de VLDL y la captación por el «tejido» de los productos formados, en ausencia (basal) o presencia de heparina en el medio de incubación. Véase comentarios en el texto. dpm, desintegraciones por minuto.

dos a VLDL y quilomicrones (1). Esto ocurre, entre otros factores, como consecuencia de una progresiva disminución de la actividad lipoproteín-lipasa del tejido adiposo de la madre (15, 24). En la rata, esta hiperlipemia desaparece un día antes del parto, a pesar de que la actividad del enzima en tejido adiposo permanece baja (24). Nosotros hemos observado recientemente que la reversión de la hiperlipemia al final de la gestación en la rata coincide con un progresivo aumento de la actividad lipoproteín-lipasa en la glándula mamaria (24). Este efecto se atribuye al pico de prolactina que normalmente ocurre en dicho período. De acuerdo con ello, al inhibir dicho «pico» por la administración de progesterona, se evita la reversión a la normalidad de los valores de triacilglicéridos circulantes de la madre (24). Por consiguiente, estos datos demuestran que existe una estrecha interrelación entre estos sucesos que tienen lugar alrededor del parto en la madre: aumento de la actividad lipoproteín-lipasa en la glándula mamaria y disminución de la concentración de triacilglicéridos circulantes. De este modo, los cambios hormonales del final de la gestación inducen la actividad lipoproteín-lipasa de la glándula mamaria, canalizando así los triacilglicéridos de las lipoproteínas circulantes a la producción de leche (que posee un elevado contenido lipídico), para la lactancia.

RESUMEN

Quilomicrones y VLDL son las lipoproteínas encargadas fundamentalmente de transportar los triacilglicéridos

dos a través del plasma desde el intestino (quilomicrones) o el hígado (VLDL) hasta el resto de los tejidos. Estas lipoproteínas presentan una composición en lípidos y proteínas (apoproteínas) que determina su particular metabolismo. Son ricas en triacilglicéridos y contienen apo B y apo C-II, entre otras apoproteínas. La apo B es un requisito indispensable para la formación de estas lipoproteínas, mientras que la apo C-II determina su catabolismo por cuanto participa en la cesión de sus triacilglicéridos a las células de los tejidos extrahepáticos. En el endotelio de los capilares que irrigan dichos tejidos se encuentra un enzima, la lipoproteín-lipasa, que cataliza la hidrólisis de los triacilglicéridos de quilomicrones y VLDL. Para su acción requiere como cofactor precisamente la apo C-II. Los productos de esta hidrólisis, ácidos grasos y glicerol, cruzan la pared del endotelio para quedar en disposición de ser captados y metabolizados por las células del tejido subyacente. Como resultado de la acción de la lipoproteín-lipasa, aquellas lipoproteínas se empobrecen en triacilglicéridos, a la vez que sufren cambios de composición y estructurales. Todo ello desemboca en la formación de nuevas lipoproteínas (p. ej., LDL a partir de VLDL), que poseen un metabolismo particular y diferente al de sus precursores. Nosotros hemos estudiado la especificidad de la lipoproteín-lipasa de tejido adiposo por su sustrato, el papel de la heparina en su liberación celular y activación, y el destino de los productos derivados de su acción catalítica, ácidos grasos libres y glicerol. En nuestro laboratorio también hemos determinado la modulación hormonal de la actividad de dicho enzima en diferentes tejidos. Los datos obtenidos permiten concluir que la lipoproteín-lipasa desempeña un papel fundamental en la canalización de los triacilglicéridos circulantes a los distintos tejidos extrahepáticos, para satisfacer sus necesidades funcionales: en el tejido adiposo para el depósito de grasas, en la glándula mamaria, para la formación de la leche al final de la gestación y en el corazón para la utilización de triacilglicéridos como sustratos energéticos.

BIBLIOGRAFIA

- Argiles, J., y Herrera, E. (1981): Changes in lipid composition of plasma lipoprotein after total hepatectomy in the rat. *Arch. Int. Physiol. Biochim.*, 89, 461-465.
- Argiles, J., y Herrera, E. (1983): Effects of insulin on the disposal of ^{14}C -labelled very low density lipoprotein triglycerides in intact and hepatectomized rats. *Diabetologia*, 24, 300-303.
- Bisgaier, C. L., y Glickman, R. M. (1983): Intestinal synthesis, secretion, and transport of lipoproteins. *Ann. Rev. Physiol.*, 45, 625-636.
- Borensztajn, J.; Samols, D. R., y Rubenstein, A. H. (1972): Effects of insulin on lipoprotein lipase activity in the rat heart and adipose tissue. *Am. J. Physiol.*, 233, 1271-1275.
- Brown, M. S., y Goldstein, J. L. (1983): Lipoprotein metabolism in the macrophage: Implications for cholesterol deposition in atherosclerosis. *Ann. Rev. Biochem.*, 52, 223-261.
- Carmaniu, S., y Herrera, E. (1979): Conversion of (U- ^{14}C)-glycerol, (2- ^3H)-glycerol and (1- ^{14}C)-palmitate into circulating lipoproteins in the rat. *Rev. Esp. Fisiol.*, 35, 461-466.
- Cryer, A. (1981): Tissue lipoprotein lipase activity and its action in lipoprotein metabolism. *Int. J. Biochem.*, 13, 525-541.
- Deckelbaum, R. J.; Eisenberg, S.; Fainaru, M.; Barenholz, Y., y Olivecrona, T. (1979): In vitro production of human plasma low density lipoprotein-like particles. A model for very low density lipoprotein catabolism. *J. Biol. Chem.*, 254, 6079-6087.
- Dominguez, M. C., y Herrera, E. (1976): The effect of glucose, insulin and adrenaline on glycerol metabolism «in vitro» in rat adipose tissue. *Biochem. J.*, 158, 183-190.
- Eder, H. A. (1982): Plasma apolipoproteins and lipoprotein receptors. Role in the metabolism of lipoproteins. En Freinkel, N. (ed.): *Contemporary Metabolism*, 945-975. Plenum Medical Book, Nueva York.
- Friedman, G.; Stein, O., y Stein, Y. (1978): Lipoprotein lipase of cultured mesenchymal rat heart cells. III. Effect of glucocorticoids and insulin on enzyme formation. *Biochim. Biophys. Acta*, 531, 222-232.
- Garfinkel, A. S.; Kempner, E. S.; Ben-Zeev, O.; Nikazy, J.; James, S. J., y Schotz, M. C. (1983): Lipoprotein lipase: size of the functional unit determined by radiation inactivation. *J. Lipid Res.*, 24, 775-780, 1983.
- Goldstein, J. L., y Brown, M. S. (1977): The low-density lipoprotein pathway and its relation to atherosclerosis. *Annu. Rev. Biochem.*, 46, 897-930.
- Herrera, E., y Ayanz, A. (1972): Calculation of lipolysis and esterification from glycerol metabolism in rat adipose tissue. *J. Lipid Res.*, 13, 802-809.
- Lasunción, M. A., y Herrera, E. (1981): Effect of pregnancy on the uptake of lipoprotein triglyceride fatty acids by isolated adipocytes in the rat. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 98, 227-233.
- Lasunción, M. A., y Herrera, E. (1981): «In vitro» utilization of labelled esterified fatty acids and glyceride glycerol from triglyceride-rich lipoproteins in rat adipose tissue. *Horm. Metab. Res.*, 12, 335-339.
- Lasunción, M. A., y Herrera, E. (1983): Changes with starvation in the rat of the lipoprotein lipase activity and hydrolysis of triacylglycerols from triacylglycerol-rich lipoproteins in adipose tissue preparations. *Biochem. J.*, 210, 639-643.
- Lasunción, M. A.; Llobera, M., y Herrera, E. (1981): Morphological and compositional changes of rat plasma triglyceride-rich lipoproteins incubated with adipose tissue. *Arch. Int. Physiol. Biochim.*, 89, 57-62.
- Lasunción, M. A.; Palacin, M., y Herrera, E. (1983): Method for the infusion of periuterine adipose tissue in situ in the rat. *Biochem. Soc. Trans.*, 11, 732-734.
- Mampel, T.; Camprodón, R.; Solsona, J.; Juncá, V., y Herrera, E. (1981): Changes in circulating glycerol, free fatty acids and glucose levels following liver transplant in the pig. *Arch. Int. Physiol. Biochim.*, 89, 195-199.
- Mantulin, W. W. M.; Rohde, M. F.; Gotto, A. M., Jr., y Pownall, H. J. (1980): The conformational properties of human plasma apolipoprotein C-II. A spectroscopic study. *J. Biol. Chem.*, 255, 8185-8191.
- Nilsson-Ehle, P.; Garfinkel, A. S., y Schotz, M. C. (1976): Intra and extracellular forms of lipoprotein lipase in adipose tissue. *Biochim. Biophys. Acta*, 431, 147-156.
- Nilsson-Ehle, P.; Garfinkel, A. S., y Schotz, M. C. (1980): Lipolytic enzymes and plasma lipoprotein metabolism. *Annu. Rev. Biochem.*, 49, 667-693.
- Ramirez, I.; Llobera, M., y Herrera, E. (1983): Circulating triacylglycerols, lipoproteins, and tissue lipoprotein lipase activities in rat mothers and offspring during the perinatal period: effect of postmaturity. *Metabolism*, 32, 333-341.
- Robinson, D. S.; Cryer, A., y Davies, P. (1975): The role of clearing-factor lipase (lipoprotein lipase) in the transport of plasma triglycerides. *Proc. Nutr. Soc.*, 34, 211-215.
- Shirai, K.; Fitzharris, T. J.; Shinomiya, M.; Muntz, H. G.; Harmony, J. A. K.; Jackson, R. L., y Quinn, D. M. (1983): Lipoprotein lipase-catalyzed hydrolysis of phosphatidylcholine of guinea pig very low density lipoproteins and discoidal complexes of phospholipid and apolipoprotein: effect of apolipoprotein C-II on the catalytic mechanism. *J. Lipid Res.*, 24, 721-730.
- Thenen, S. W., y Mayer, J. (1975): Hyperinsulinemia and fat cell glycerokinase activities in obese (ob/ob) and diabetic (db/db) mice. *Horm. Metab. Res.*, 8, 80-81.
- Voyta, J. C.; Vainio, P.; Kinnunen, P. K. J.; Gotto, A. M., Jr.; Sparrow, J. T., y Smith, L. C. (1983): Interaction of synthetic N-5-dimethylaminonaphthalene-1-sulfonyl-apolipoprotein C-II peptides with lipoprotein lipase. *J. Biol. Chem.*, 258, 2934-2939.
- Windler, E.; Chao, Y.-S., y Havel, R. J. (1979): Determinants of hepatic uptake of triglyceride-rich lipoproteins and their remnants in the rat. *J. Biol. Chem.*, 255, 5475-5480.
- Wing, D. R.; Salaman, M. R., y Robinson, D. S. (1966): Clearing-factor lipase in adipose tissue. Factors influencing the increase in enzyme activity produced on incubation of tissue from starved rats in vitro. *Biochem. J.*, 99, 648-656.