

# LÍPIDOS

## GENERALIDADES

Grupo de sustancias presentes en todos los seres vivos, que comparten ciertas características:

- Son solubles en solventes orgánicos
- Son prácticamente insolubles en agua

Funciones:

- **Constituyentes de membranas**
- **Reserva energética**
- Otras funciones: hormonas, mediadores, vitaminas, etc.

**Constituyentes de  
membranas  
y  
Reserva energética**

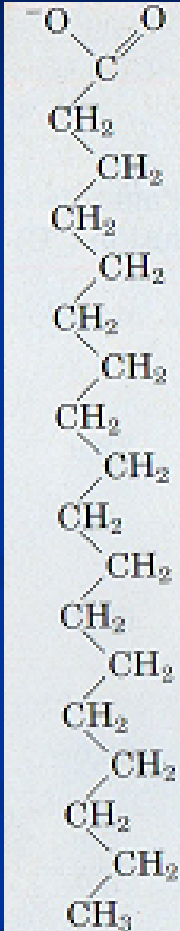
# ÁCIDOS GRASOS

Forman parte de las moléculas de glicéridos, fosfoglicéridos, glucolípidos, colesterol esterificado, lípidos complejos y sirven de anclaje de proteínas de membrana. Son saturados o insaturados.

- Los ácidos grasos saturados no contienen dobles enlaces ni otros grupos funcionales. Todos los carbonos distintos del carbono carboxílico [-COOH] contienen tantos hidrógenos como es posible.
- Forman cadenas lineales que se empaquetan permitiendo el almacenamiento de grandes cantidades de energía.
- La manera más común y abreviada de denominarlos incluye solo el número de átomos de carbono y el de dobles enlaces. Ejemplos: un ácido graso saturado: C18:0 or 18:0, y uno insaturado: C18:1 (posee 18 átomos de carbono y un doble enlace).
- Dobles enlaces pueden presentar configuración cis- (mayoritariamente) o trans- y ubicarse en diferentes posiciones.
- Ácidos grasos insaturados pueden ser mono o polinosaturados.

# Ácidos grasos saturados más frecuentes, nomenclatura

- Butírico (ácido butanoico):  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$  C4:0
- Caproico (ácido hexanoico):  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{COOH}$  C6:0
- Caprílico (ácido octanoico):  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{COOH}$  C8:0
- Cáprico (ácido decanoico):  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8\text{COOH}$  C10:0
- Láurico (ácido dodecanoico):  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{COOH}$  C12:0
- Mirístico (ácido tetradecanoico):  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{COOH}$  C14:0
- **Palmítico** (ácido hexadecanoico):  **$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COOH}$**  **C16:0**
- **Estearico** (ácido octadecanoico):  **$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}$**  **C18:0**
- Araquídico (ácido icosanoico):  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{18}\text{COOH}$  C20:0
- Behénico (ácido docosanoico):  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{20}\text{COOH}$  C22:0

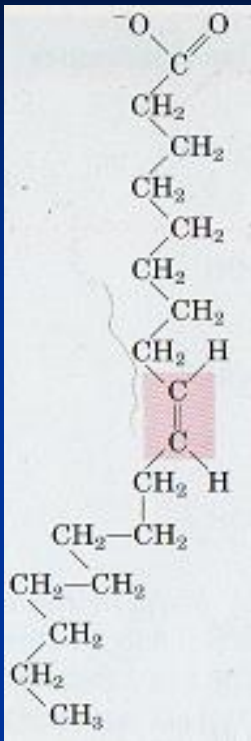


# Ácidos grasos insaturados

- Poseen grupos funcionales alqueniilo a lo largo de la cadena, sustituyendo la porción "-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-" por otra que contiene una doble ligadura ("-CH=CH-").
- Los átomos de carbono a ambos lados del doble enlace pueden presentar configuración cis o trans.
- **cis**
  - Los dos átomos de hidrógeno se encuentran del mismo lado del doble enlace. Cadena rígida y con una curvatura que restringe la libertad conformacional del ácido graso.
  - A > n° de dobles enlaces > n° de curvaturas y < flexibilidad.
  - A > n° de dobles enlaces menor capacidad de empaquetamiento (membranas o lípidos en solución)
  - Ejemplo:

<u>Ácido graso</u>	<u>n° dobles enlaces</u>	<u>curvatura</u>
Oleico (18:1)	1	+
Linoleico (18:2)	2	++
Linolénico (18:3)	3	+++

## ■ *trans*



- Los dos átomos de hidrógeno se encuentran de diferente lado del doble enlace.
- No presentan curvatura. Conformación similar a la de ácidos grasos saturados.
- Los ácidos grasos presentes en la naturaleza poseen sus dobles enlaces espaciados por 3 átomos de carbono y se encuentran en **configuración cis**. Los ácidos grasos que se encuentran en configuración *trans* son generalmente el producto del procesamiento que lleva a cabo el hombre: la hidrogenación catalítica, o intermediarios del metabolismo.

- Diferencias entre las geometrías de varios tipos de ácidos grasos insaturados, así como entre ácidos grasos saturados e insaturados



Rol importante en procesos biológicos y en la construcción de estructuras tales como membranas biológicas.

## Nomenclatura de ácidos grasos insaturados

- Existen dos maneras diferentes de ubicar los dobles enlaces en las moléculas:
  - **cis/trans-Delta-x o cis/trans- $\Delta$ x**: Se ubica el doble enlace en el carbono x, contando desde el carboxilo terminal. La notación cis o trans se utiliza para nombrar a cada doble enlace presente en la molécula, por ej: cis,cis- $\Delta$ 9, $\Delta$ 12.
  - **Omega-x o  $\omega$ -x** : el doble enlace se localiza en el carbono x, contando desde  $\omega$ , (carbono metílico) al final de la cadena. A veces el símbolo  $\omega$  es sustituido por una letra n, por ej: n-6 o n-3.

# Ácidos grasos insaturados más frecuentes

- Miristoleico:  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$  C14:1
- Palmitoleico:  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$  C16:1
- Oleico:  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$  o cis- $\Delta^9$ C18:1
- Linoleico :  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$  C18:2
- Alfa-linolenico:  
 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$  C18:3
- Arachidonico:  
 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$  C20:4
- Los ácidos alfa-linolénico, docosahexaenoico, y eicosapentaenoico son ejemplos de ácidos grasos omega-3. Los ácidos grasos linoleico y araquidónico son ejemplos de omega-6. Miristoleico es omega-5 y palmitoleico es omega-7. Oleico es omega-9





arachidic



stearic



palmitic



arachidonic



erucic



oleic



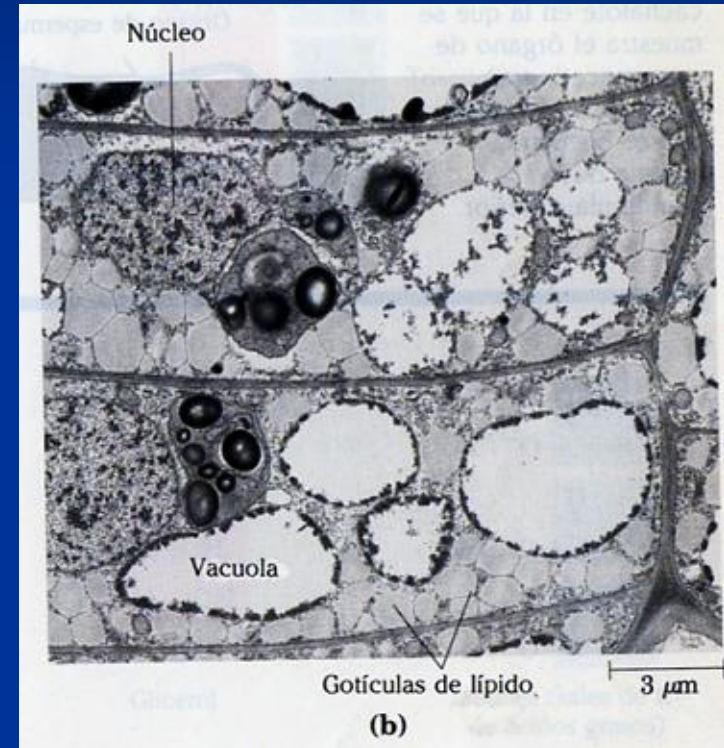
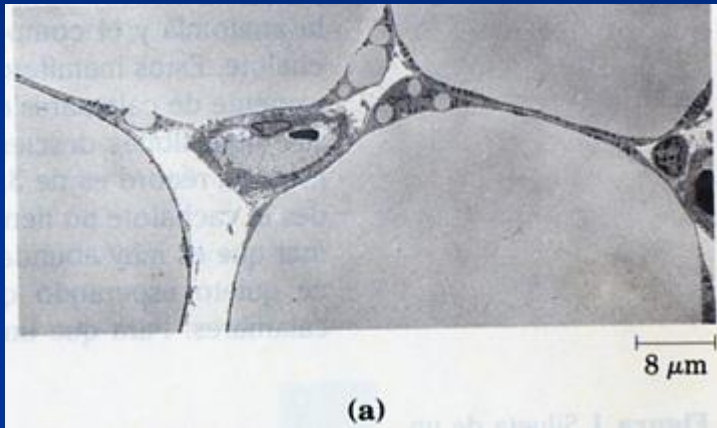
linoleic



linolenic

## Algunos ácidos grasos naturales

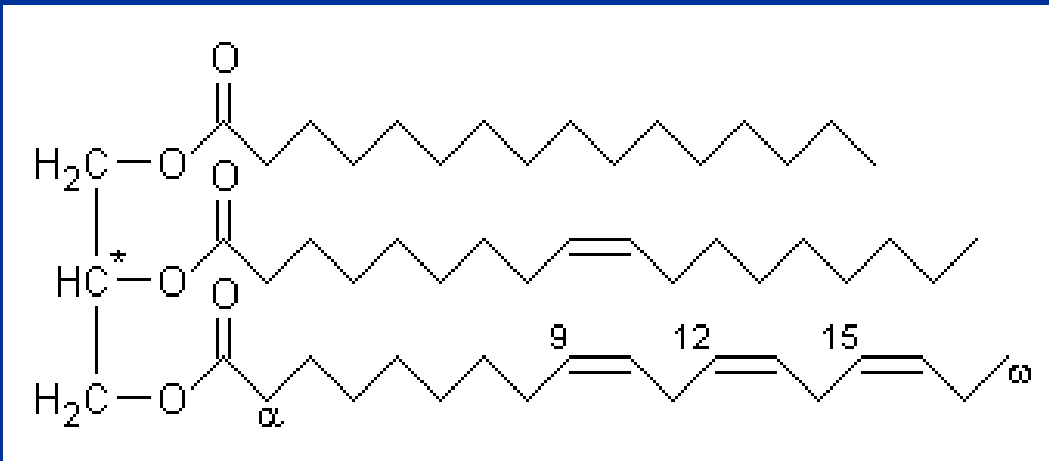
Esqueleto carbonado	Estructura*	Nombre sistemático†	Nombre común (etimología)	Punto de fusión (°C)	Solubilidad a 30 °C (mg/g de disolvente)	
					Agua	Benceno
12:0	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{COOH}$	Ácido <i>n</i> -dodecanoico	Ácido láurico (de latín <i>laurus</i> , "laurel")	44,2	0,063	2.600
14:0	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{COOH}$	Ácido <i>n</i> -tetradecanoico	Ácido mirfístico (del latín <i>Myristica</i> , género de la nuez moscada)	53,9	0,024	874
16:0	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COOH}$	Ácido <i>n</i> -hexadecanoico	Ácido palmítico (del griego <i>palma</i> , palmera)	63,1	0,0083	348
18:0	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}$	Ácido <i>n</i> -octadecanoico	Ácido esteárico (del griego <i>stear</i> , grasa dura)	69,6	0,0034	124
20:0	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{18}\text{COOH}$	Ácido <i>n</i> -icosanoico	Ácido araquídico (del latín <i>Arachis</i> , género de legumbre)	76,5		
24:0	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{22}\text{COOH}$	Ácido <i>n</i> -tetracosanoico	Ácido lignocérico (del latín <i>lignum</i> , "madera" + <i>cera</i> , "cera")	86,0		
16:1(Δ <sup>9</sup> )	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$	Ácido <i>cis</i> -9-hexadecenoico	Ácido palmitoleico	-0,5		
18:1(Δ <sup>9</sup> )	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$	Ácido <i>cis</i> -9-octadecenoico	Ácido oleico (del latín <i>oleum</i> , aceite)	13,4		
18:2(Δ <sup>3,12</sup> )	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$	Ácido <i>cis</i> -, <i>cis</i> -9,12-octadecadienoico	Ácido linoleico (del latín <i>linon</i> , lino)	-5		
18:3(Δ <sup>5,12,15</sup> )	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_4\text{COOH}$	Ácido <i>cis</i> -, <i>cis</i> -, <i>cis</i> -9,12,15-octadecatrienoico	Ácido α-linoleico	-11		
20:4(Δ <sup>5,8,11,14</sup> )	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_1\text{COOH}$	Ácido <i>cis</i> -, <i>cis</i> -, <i>cis</i> -, <i>cis</i> -5,8,11,14-icosatetraenoico	Ácido araquidónico	-49,5		



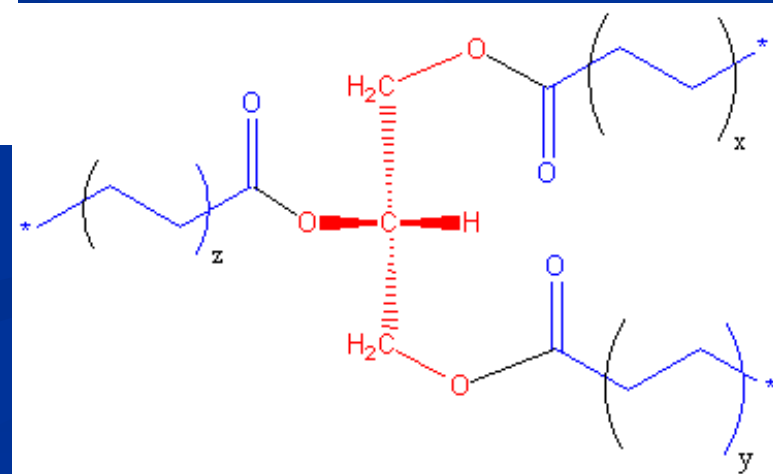
**Figura 9-3** Almacenes de grasa en las células.  
**(a)** Sección transversal de cuatro adipocitos de cobaya que muestran grandes gotículas de grasa que llenan prácticamente las células. También son visibles varios capilares en sección transversal.  
**(b)** Dos células cambiales del tallo subterráneo de la planta *Isoetes muricata*. En invierno estas células almacenan grasas en forma de gotículas lipídicas.

# TRIACILGLICEROLES

- Ejemplo de un triacilglicerol. Parte izquierda: glicerol, parte derecha (de arriba hacia abajo): ácido palmítico, ácido oleico, ácido alfa-linolénico ( $\alpha$ : dobles enlaces a partir de C9).



proyección de Fisher



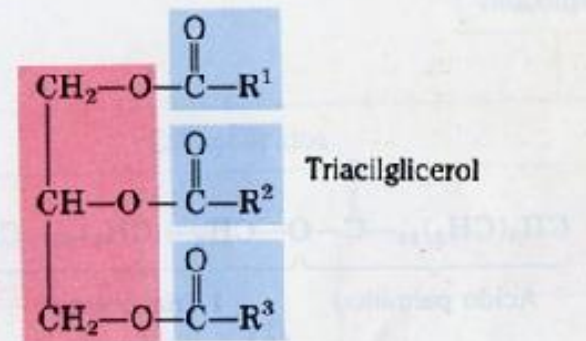
**Tabla 9-2 Composición de ácidos grasos de tres grasas alimenticias naturales\***

	Estado a temperatura ambiente (25 °C)	Ácidos grasos (%) <sup>†</sup>				
		Saturado				Insaturado
		C <sub>4</sub> -C <sub>12</sub>	C <sub>14</sub>	C <sub>16</sub>	C <sub>18</sub>	C <sub>16</sub> + C <sub>18</sub>
Aceite de oliva	Líquido	< 2	< 2	13	3	80
Mantequilla	Sólido (blando)	11	10	26	11	40
Sebo de buey	Sólido (duro)	< 2	< 2	29	21	46

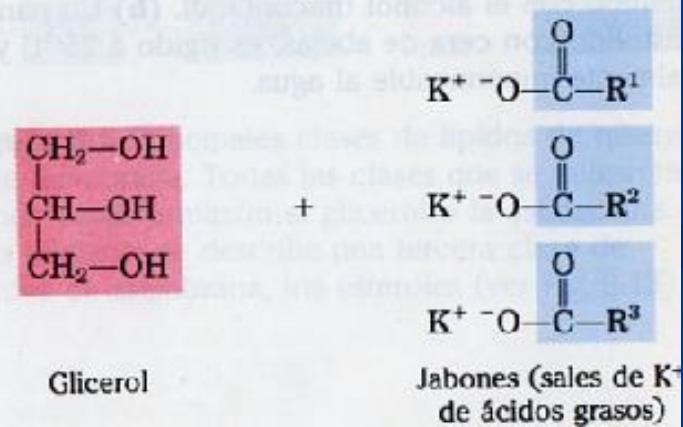
\* Estas grasas están formadas por mezclas de triacilgliceroles que difieren en su composición de ácidos grasos y, así, en sus puntos de fusión.

<sup>†</sup> Los valores se dan en porcentajes de ácidos grasos totales.

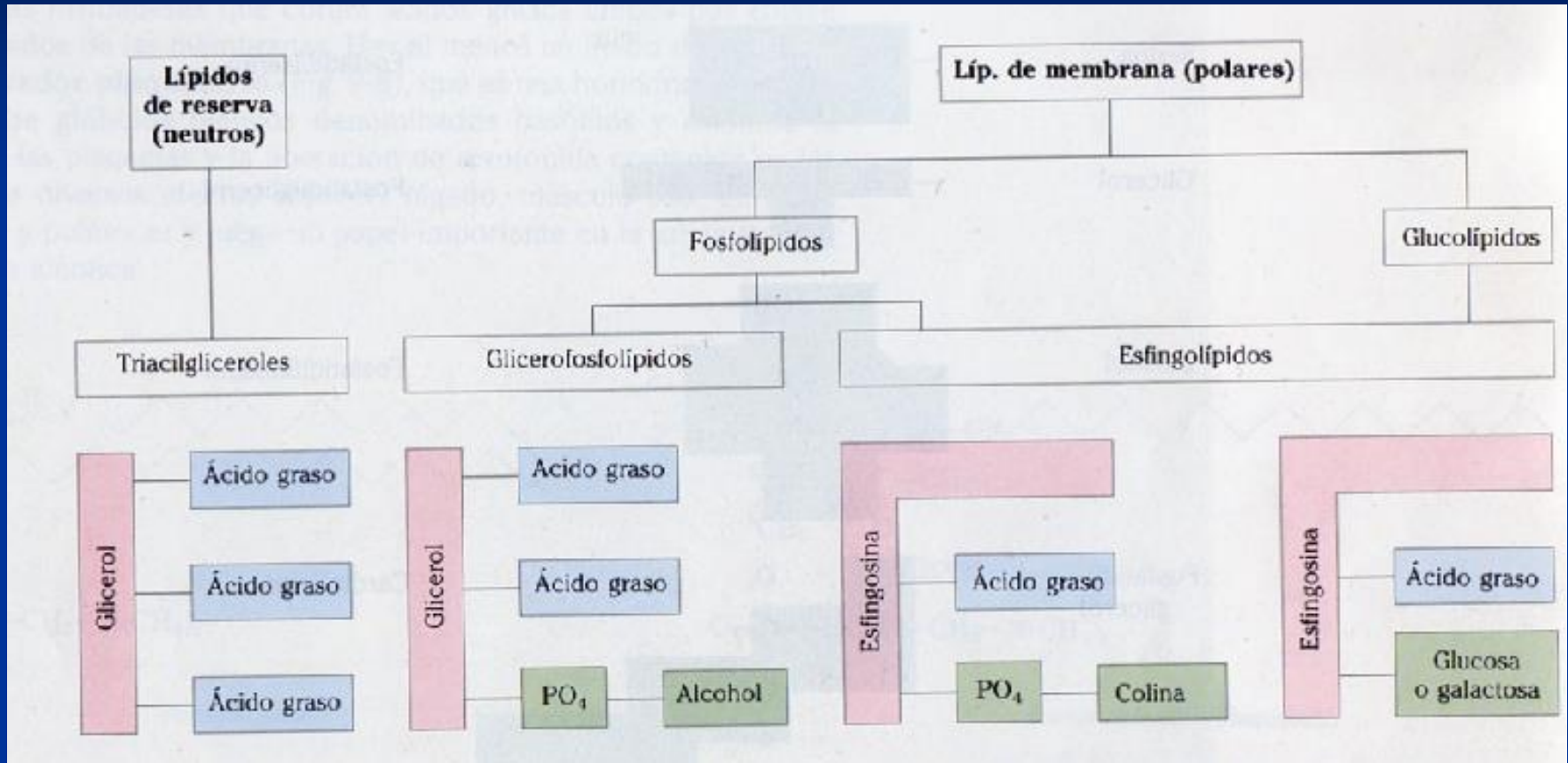
**Figura 9-4 Degradación de triacilgliceroles mediante hidrólisis alcalina: proceso de saponificación.** R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> representan cadenas alquílicas largas. El jabón doméstico se fabrica hidrolizando una mezcla de triacilgliceroles (grasa animal, por ejemplo) con KOH. Se recuperan las sales K<sup>+</sup> de los ácidos grasos, se lavan para eliminar el KOH y se prensan en forma de pastillas.



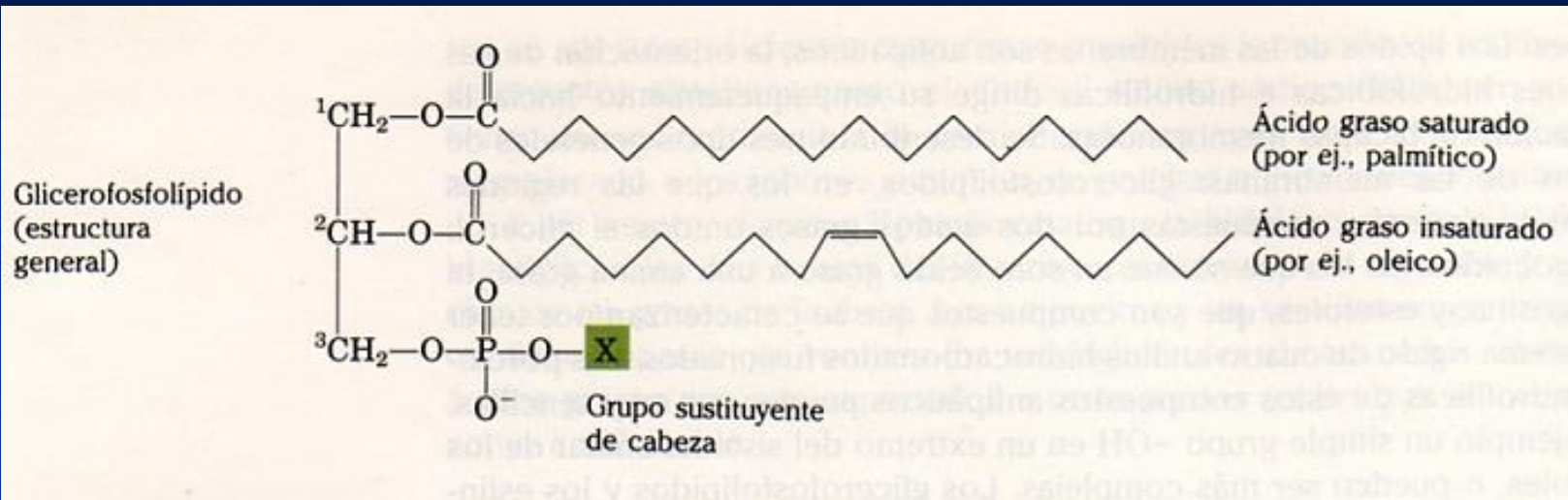
saponificación  $\downarrow$  3KOH



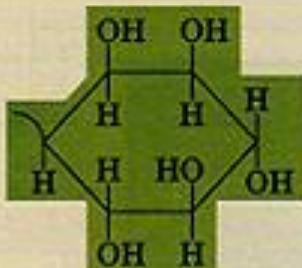
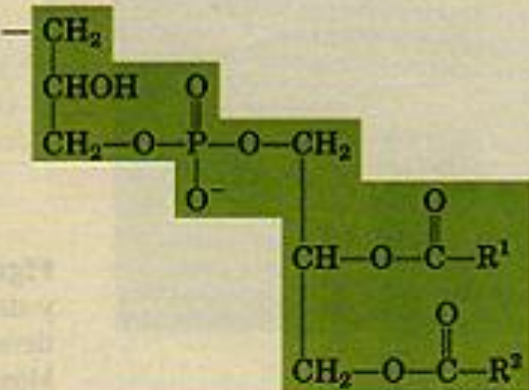
# LÍPIDOS DE RESERVA Y ESTRUCTURALES DE LAS MEMBRANAS



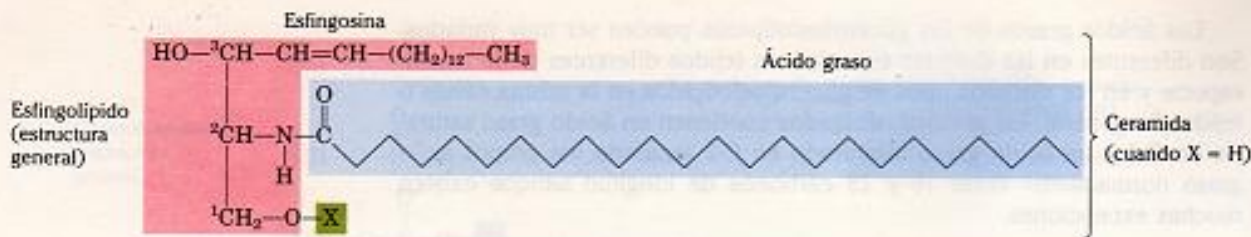
**Figura 9-6** Principales clases de lípidos de reserva y de membrana. Todas las clases que se muestran tienen como armazón el glicerol o la esfingosina. Más adelante se describe una tercera clase de lípidos de membrana, los esteroides (ver Fig. 9-13)



**Figura 9-7** Los glicerofosfolípidos comunes son diacilgliceroles unidos a alcoholes del grupo de cabeza mediante un enlace fosfodiéster. El ácido fosfatídico es el compuesto básico de estructura fosfomonoéster. Cada derivado se nombra según el alcohol del grupo de cabeza (X), con el prefijo "fosfatidil". En la cardiolipina un solo glicerol es compartido por dos ácidos fosfatídicos.

Nombre de X	Fórmula de X	Nombre del glicerofosfolípido	Carga neta (a pH 7)
—	— H	Ácido fosfatídico	-1
Etanolamina	— CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>	Fosfatidiletanolamina	0
Colina	— CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —N <sup>+</sup> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	Fosfatidilcolina	0
Serina	— CH <sub>2</sub> —CH—NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>   COO <sup>-</sup>	Fosfatidilserina	-1
Glicerol	— CH <sub>2</sub> —CH—CH <sub>2</sub> —OH   OH	Fosfatidilglicerol	-1
Inositol		Fosfatidilinositol	-1
Fosfatidilglicerol		Cardiolipina	-2



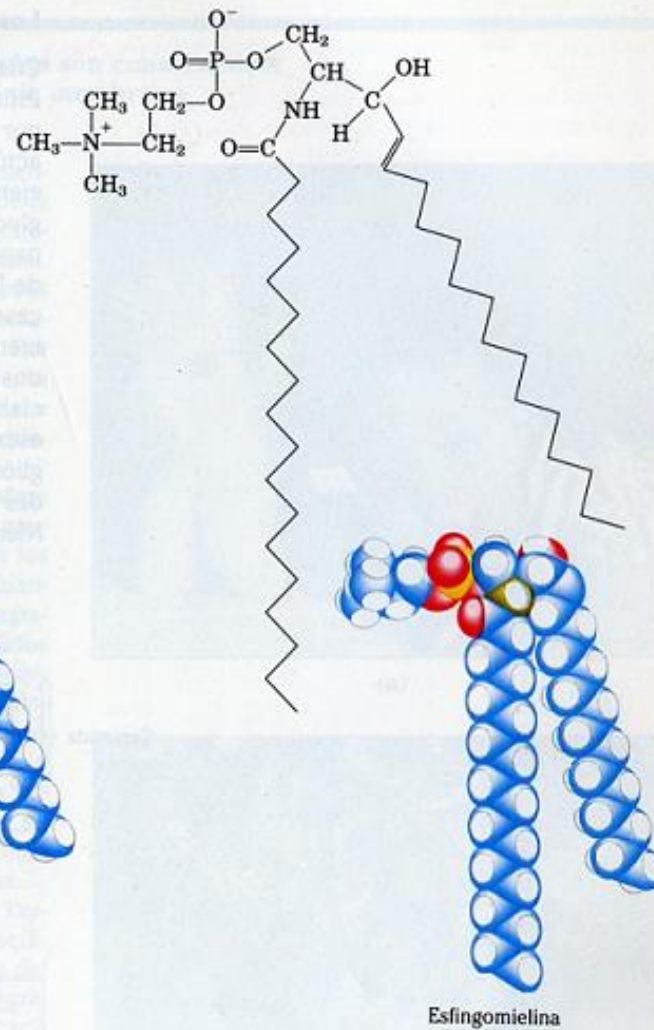
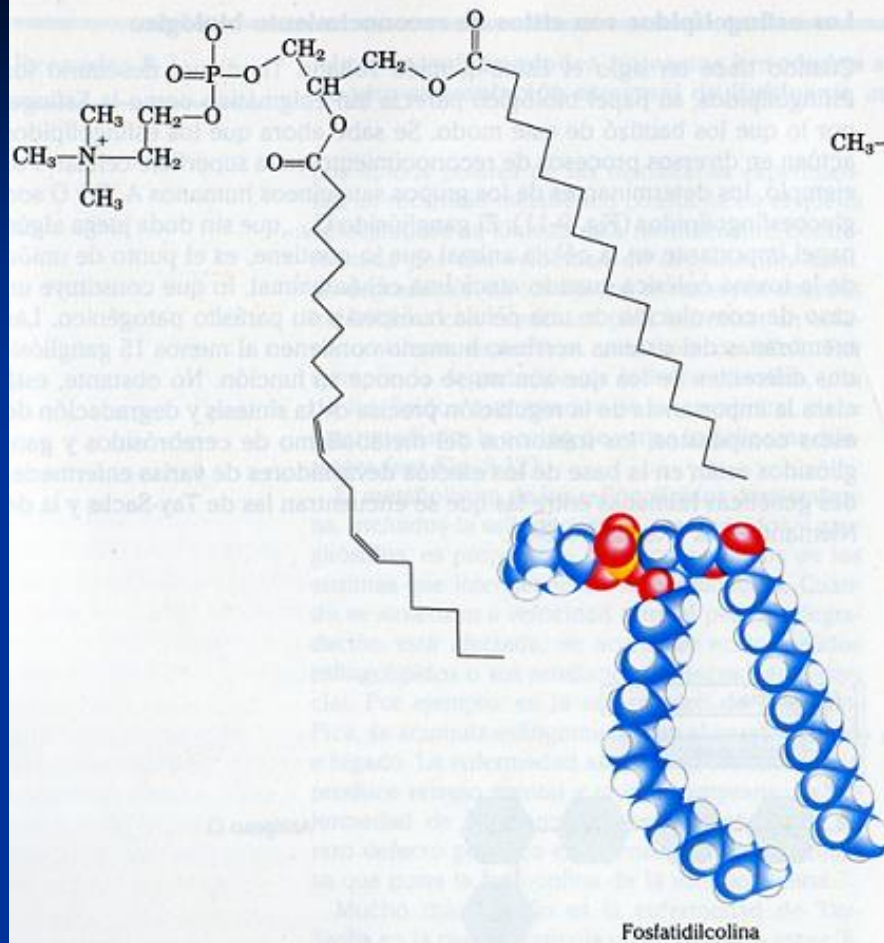


Nombre de X	Fórmula de X	Nombre del esfingolípido
—	<b>H</b>	Ceramida
Fosfocolina		Esfingomielina
Glucosa		Glucosilcerebrósido
Di-, tri- o tetrasacárido		Lactosilceramida
Oligosacárido complejo		Gangliósido G <sub>M2</sub>

} Glucolípidos neutros

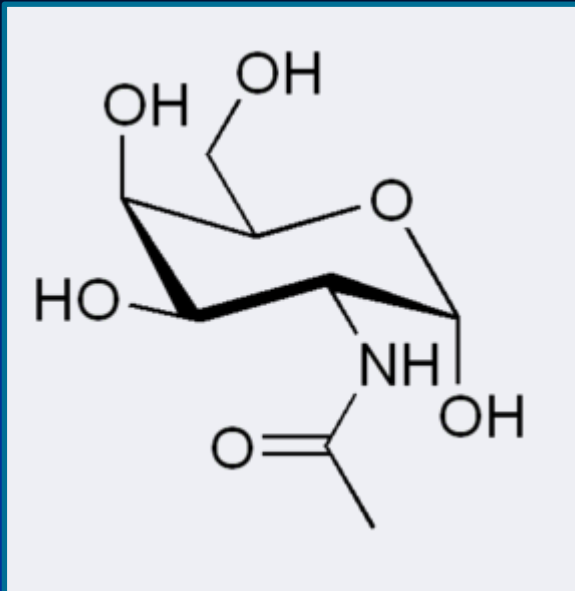
**Figura 9-9** Esfingolípidos. Los tres primeros carbonos del extremo polar de la esfingosina son análogos a los tres carbonos del glicerol en los glicerofosfolípidos. En la ceramida, compuesto de referencia de este grupo, el grupo amino en C-2 lleva un ácido graso unido por enlace amida. Los distintos esfingolípidos difieren en el grupo de la cabeza polar (X) unido a C-1. Los componentes ácidos grasos de los esfingolípidos son normalmente saturados o monoinsaturados y contienen 16, 18, 22 o 24 átomos de carbono. Los gangliósidos tienen grupos de cabeza oligosacáridos muy complejos. A estos compuestos se les dan símbolos identificadores (por ej., G<sub>M1</sub>, G<sub>M2</sub>) que indican la estructura del grupo de cabeza. En los animales superiores se han encontrado como mínimo 15 clases diferentes de gangliósidos. En esta figura se utilizan los símbolos estándar de los glúcidos: Glc, D-glucosa, Gal, D-galactosa; GalNAc, N-acetil-D-galactosamina; NeuNAc, ácido N-acetilneuramínico (ácido siálico).

- Glucoesfingolípidos neutros con dos o más azúcares: globósidos.
- Gangliósidos tienen carga – a pH=7. Series GM: contienen una sola molécula de ácido siálico, GD: contienen dos, etc.

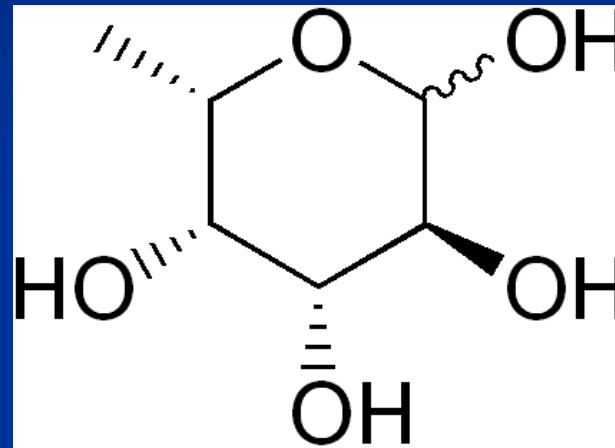


**Figura 9-10** Las similitudes de forma y estructura entre la fosfatidilcolina (glicerofosfolípido) y la

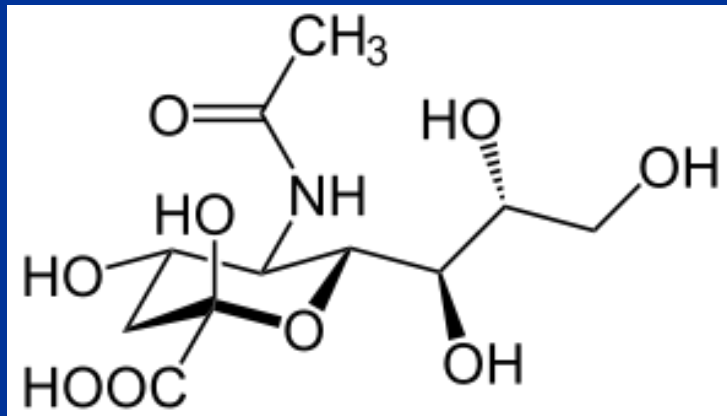
esfingomielina (esfingolípido) son evidentes cuando se dibujan sus fórmulas estructurales y espaciales.



N-Acetil galactosamina

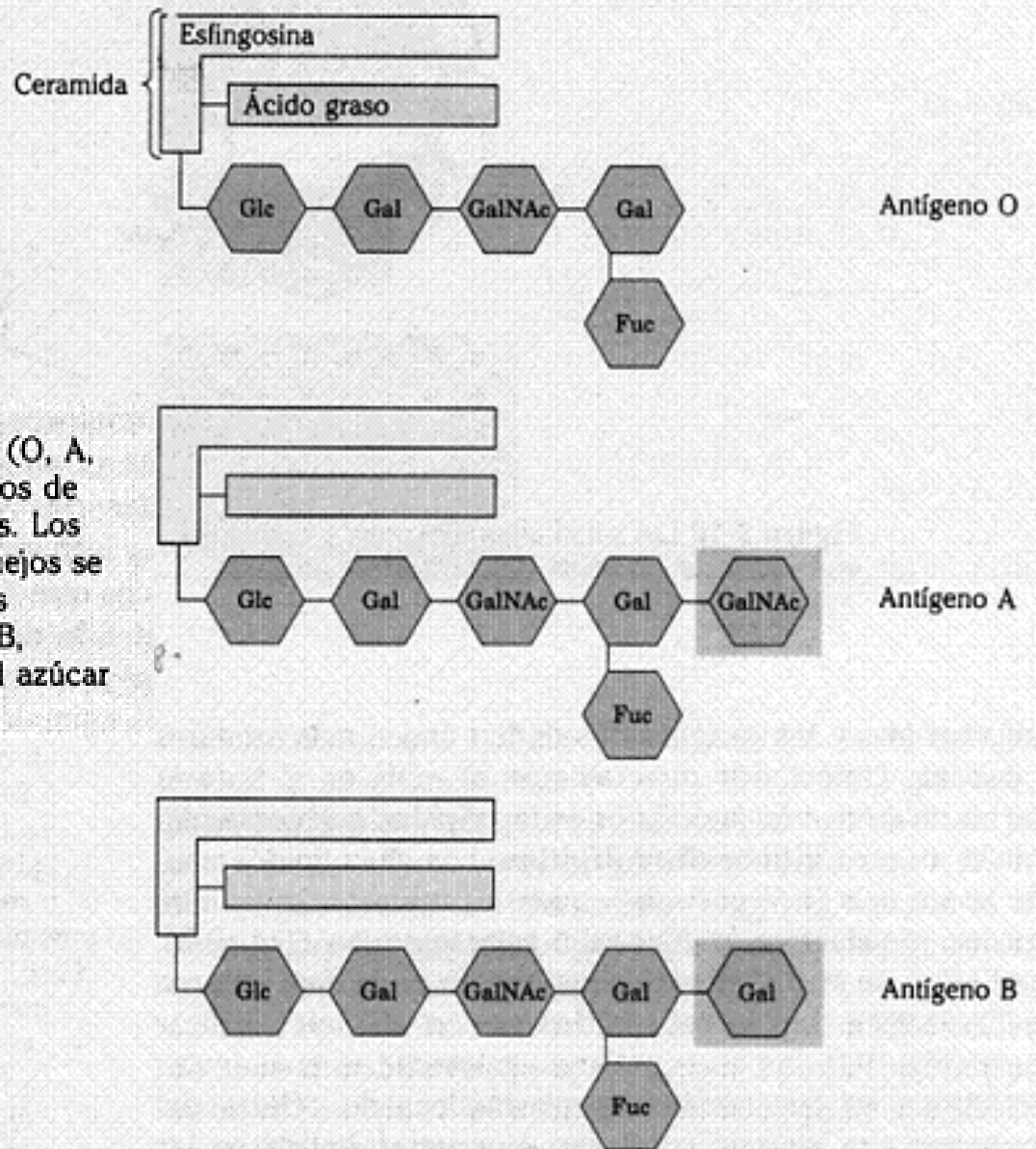


Fucosa

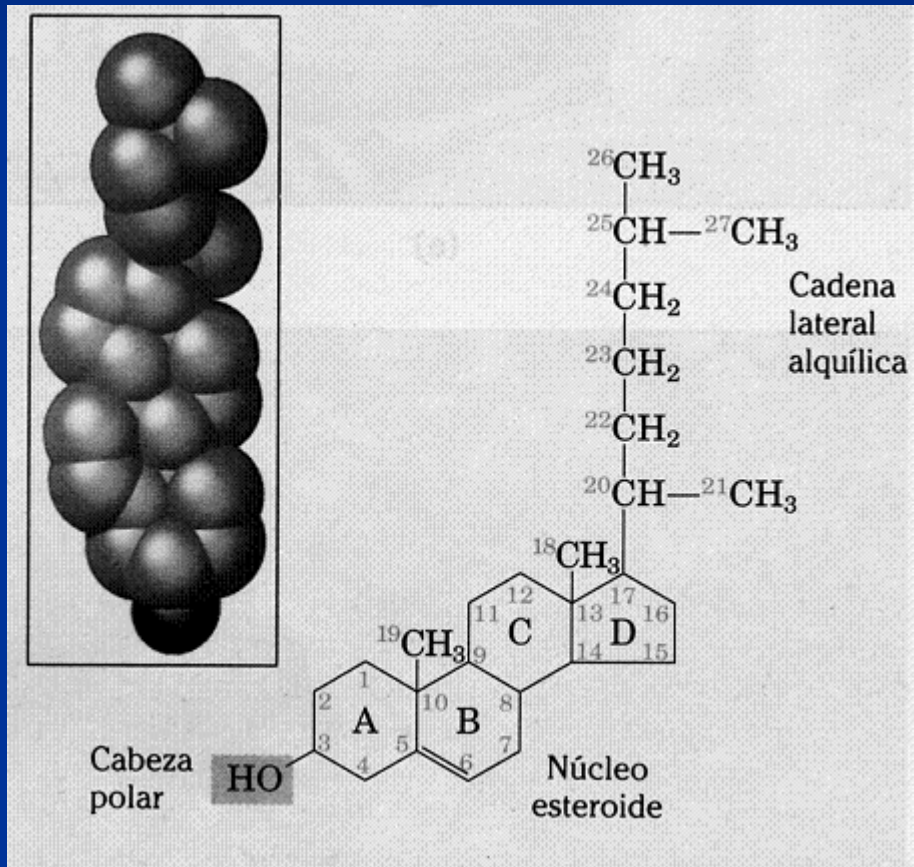


Ácido N-acetilneuramínico ó  
siálico

**Figura 9-11** Los grupos sanguíneos humanos (O, A, B) vienen determinados en parte por los grupos de cabeza glucídicos en estos glucoesfingolípidos. Los mismos tres tipos de grupos glucídicos complejos se encuentran también unidos a ciertas proteínas sanguíneas de individuos de los tipos O, A y B, respectivamente. El símbolo Fuc representa el azúcar fucosa.



# COLESTEROL



**Figura 9-13** Colesterol. Para simplificar la referencia a los derivados del núcleo esteroide, los anillos se marcan de A a D y los átomos de carbono se numeran en azul en la forma indicada. El grupo hidroxilo en C-3 representa el grupo polar de cabeza. Para el almacenamiento y transporte del esterol este grupo hidroxilo se condensa con un ácido graso formando un éster del esterol.

- Colesterol: principal esteroles en tejidos animales.
  - Función estructural en membranas biológicas y precursor de sales biliares y hormonas esteroideas.
- En plantas: estigmasterol.
- En hongos: ergosterol.
- Bacterias: solo unas pocas contienen colesterol que importan.

# Lípidos con funciones diferentes de las de almacenamiento de energía y estructural

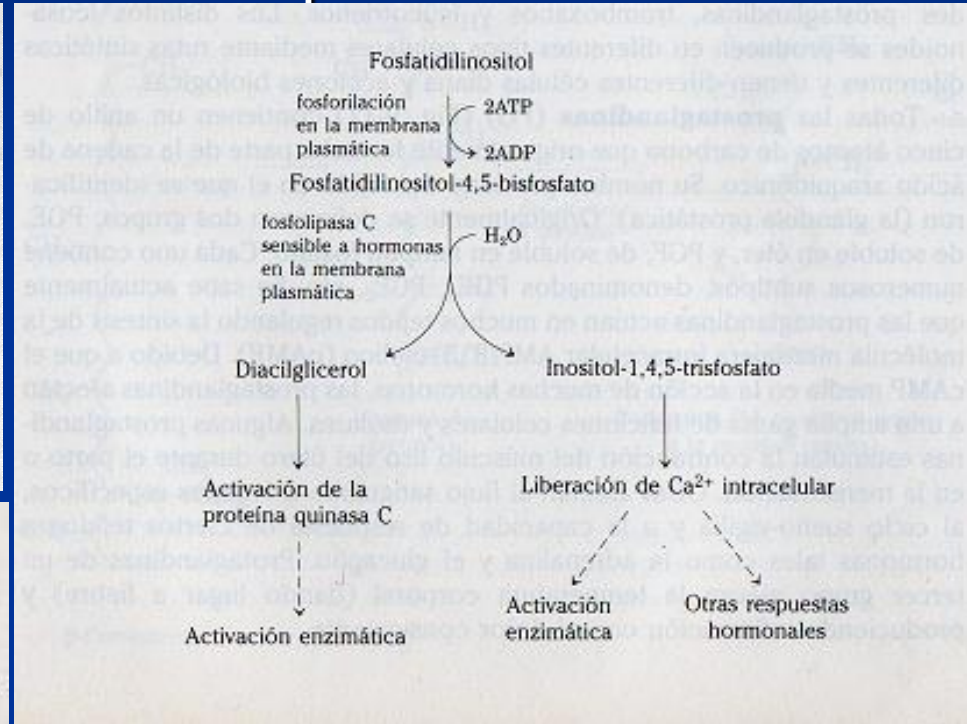
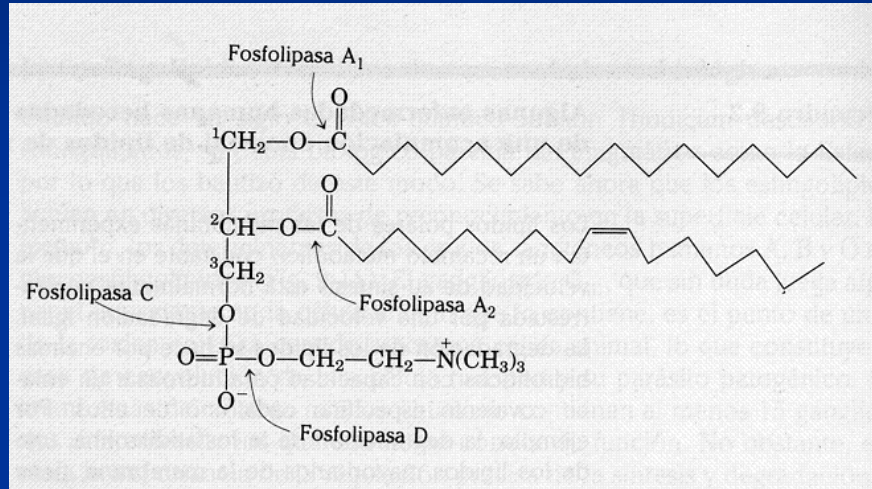
(saber reconocer estructuras, desde página  
24 a página 35)

- Mediadores lipídicos que generan mensajeros o que interactúan directamente sobre distintos compartimientos celulares.
- Eicosanoides: tromboxanos (factores de la coagulación), prostaglandinas y leucotrienos.
- Derivados del colesterol: Hormonas, vitamina D y sales biliares.
- Unidades isopreno: vitaminas, moléculas con dobles enlaces conjugados, que absorben luz visible (visión y fotosíntesis), cofactores enzimáticos en mitocondrias y cloroplastos (funciones en la cadena de transporte de electrones y antioxidantes), factor de la coagulación.



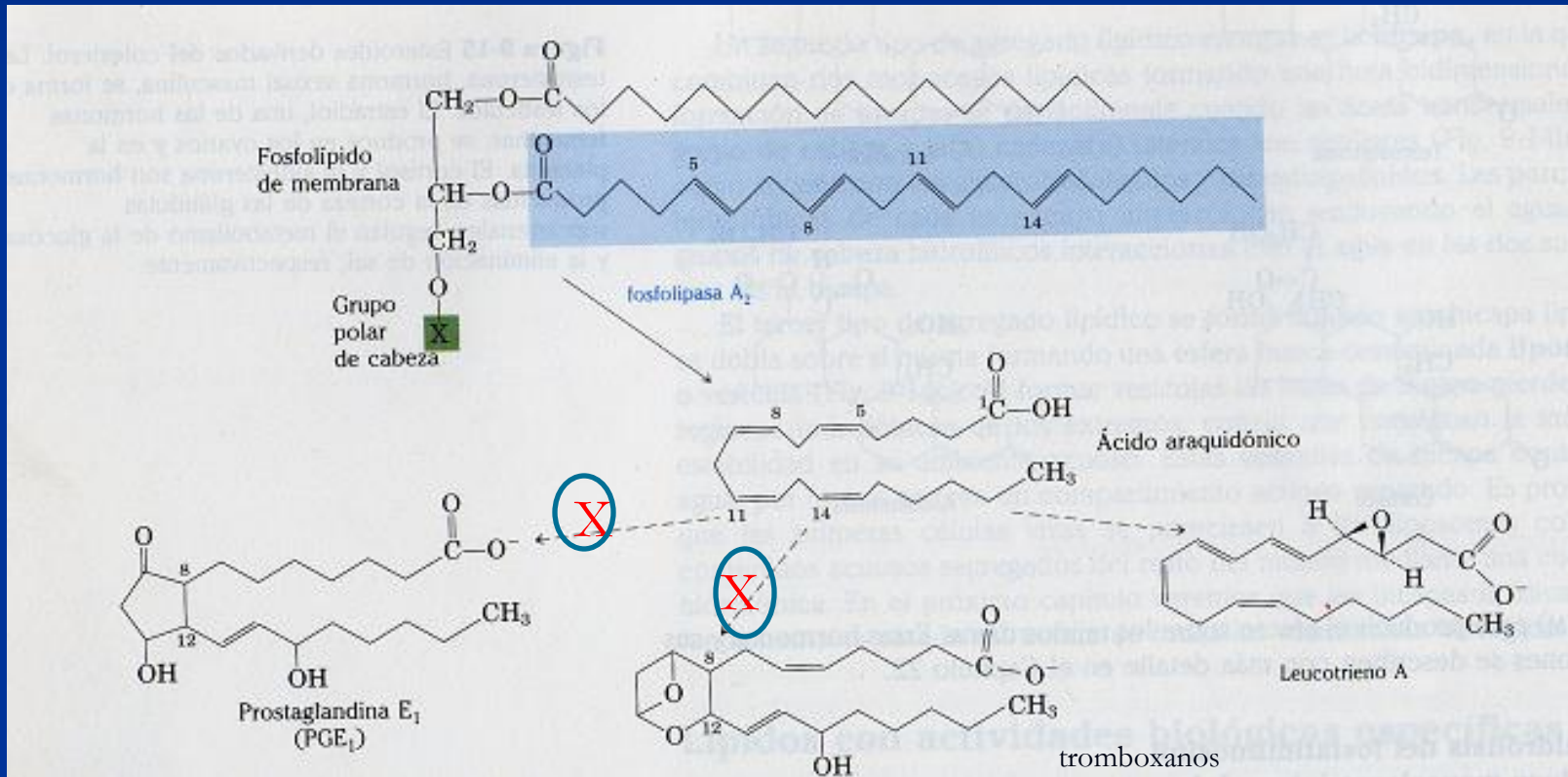
# MEDIADORES LIPÍDICOS

## Ejemplos de lípidos y productos de la Actividad de fosfolipasas



**Figura 9-16** El fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato, formado en la membrana plasmática por fosforilación del fosfatidilinositol, es hidrolizado por una fosfolipasa C específica en respuesta a señales hormonales. Los dos productos de hidrólisis actúan como mensajeros intracelulares.

# Eicosanoides



**X:** inhibición por antiinflamatorios no esteroideos

## ■ Prostaglandinas:

- Se descubrieron en la glándula prostática. PGE (solubles en éter), PGF (solubles en buffer fosfato).
- Regulan la síntesis de cAMP.
- Funciones: estimulan la contracción del músculo liso del útero, regulan el flujo sanguíneo en órganos, afectan al ciclo sueño-vigilia, la respuesta de tejidos a adrenalina y glucagón, regulan la T corporal, causan inflamación.

## ■ Tromboxanos:

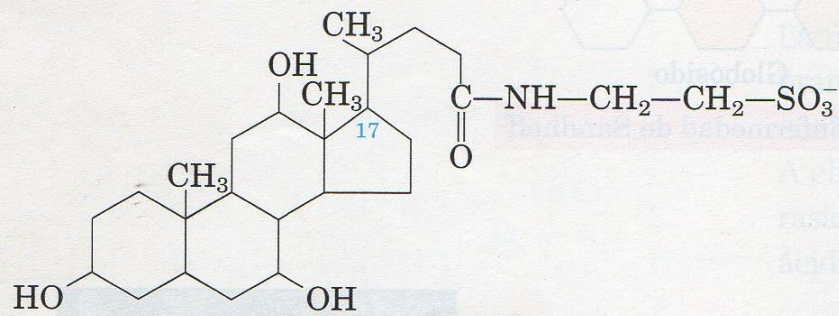
- Formación de coágulos sanguíneos y reducción del flujo de sangre hacia el sitio de coagulación.

## ■ Leucotrienos:

- Encontrados por primera vez en leucocitos.
- Dobles enlaces conjugados.
- Inducen la contracción del músculo que recubre al pulmón (ataque de asma y shock anafiláctico).

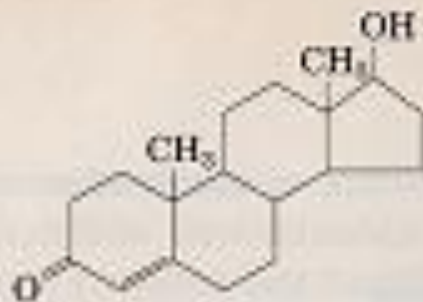
# DERIVADOS DEL COLESTEROL

- Sales biliares
- Hormonas esteroideas:
  - Derivados oxidados del colesterol, no poseen cadena alquílica.
  - Se desplazan en el organismo unidas a proteínas transportadoras. Entran en las células y se unen a factores de transcripción.
  - Hormonas sexuales, hormonas de la glándula suprarrenal.
  - Fármacos esteroideos: antiinflamatorios que inhiben a la fosfolipasa A2 (Prednisona y Prednisolona).

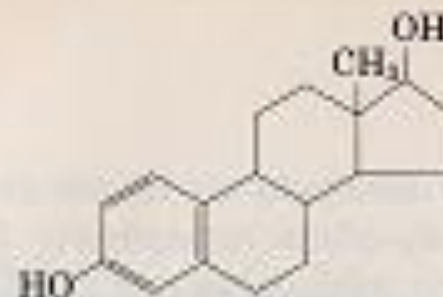


Ácido taurocólico  
(un ácido biliar)

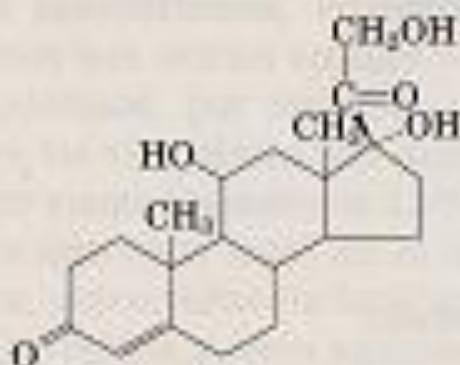
**Figura 9-15** Esteroides derivados del colesterol. La testosterona, hormona sexual masculina, se forma en los testículos. El estradiol, una de las hormonas femeninas, se produce en los ovarios y en la placenta. El cortisol y la aldosterona son hormonas producidas en la corteza de las glándulas suprarrenales; regulan el metabolismo de la glucosa y la eliminación de sal, respectivamente.



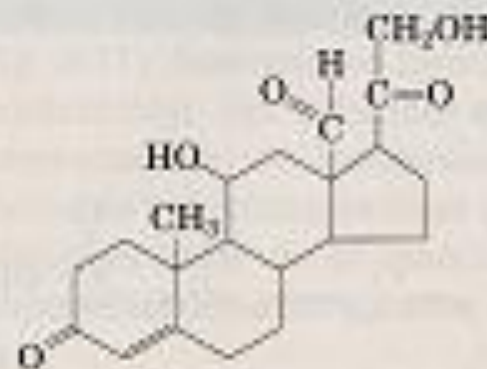
Testosterona



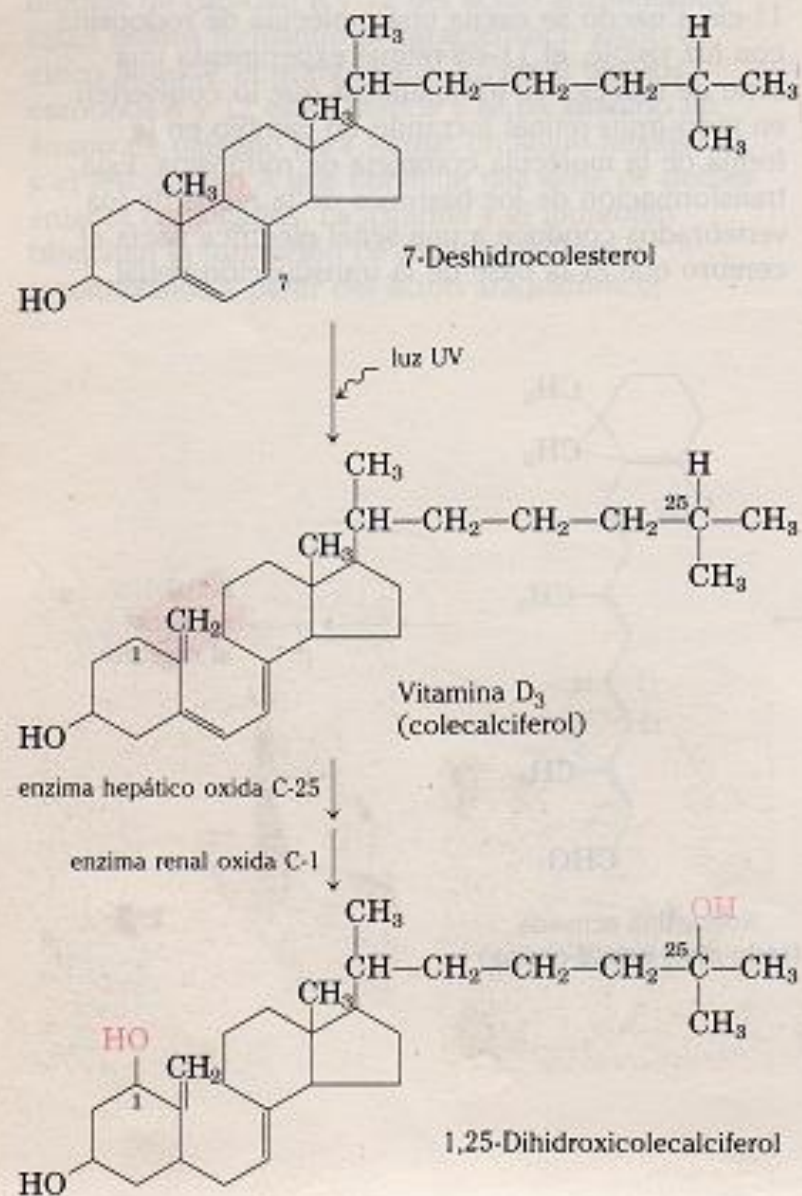
Estradiol



Cortisol

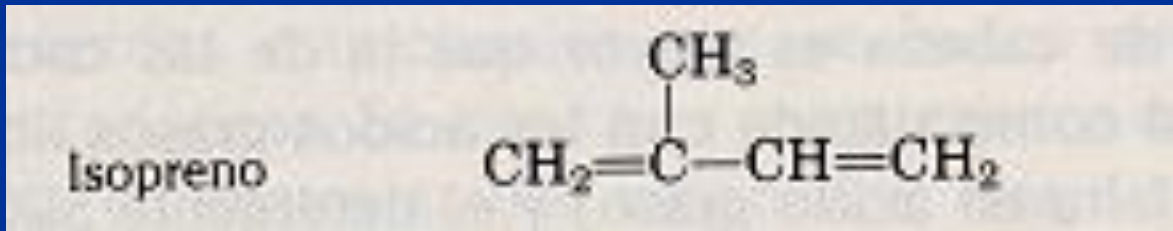


Aldosterona



**Figura 9-19** Producción y metabolismo de la vitamina D<sub>3</sub>. Se produce por irradiación del 7-deshidrocolesterol en la piel, y en el riñón se convierte en la hormona activa 1,25-dihidroxicolecalciferol que regula el metabolismo del Ca<sup>2+</sup> y del PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>. La vitamina D de la dieta impide el raquitismo, enfermedad que fue común en climas fríos en los que la ropa de abrigo bloqueaba el componente UV de la luz solar necesario para la producción de vitamina D<sub>3</sub> por la piel.

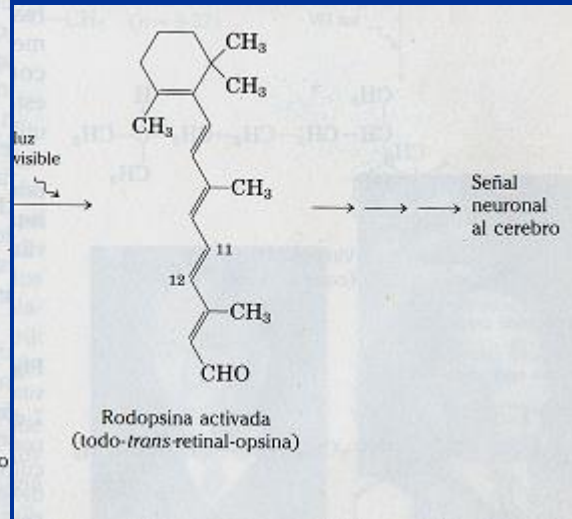
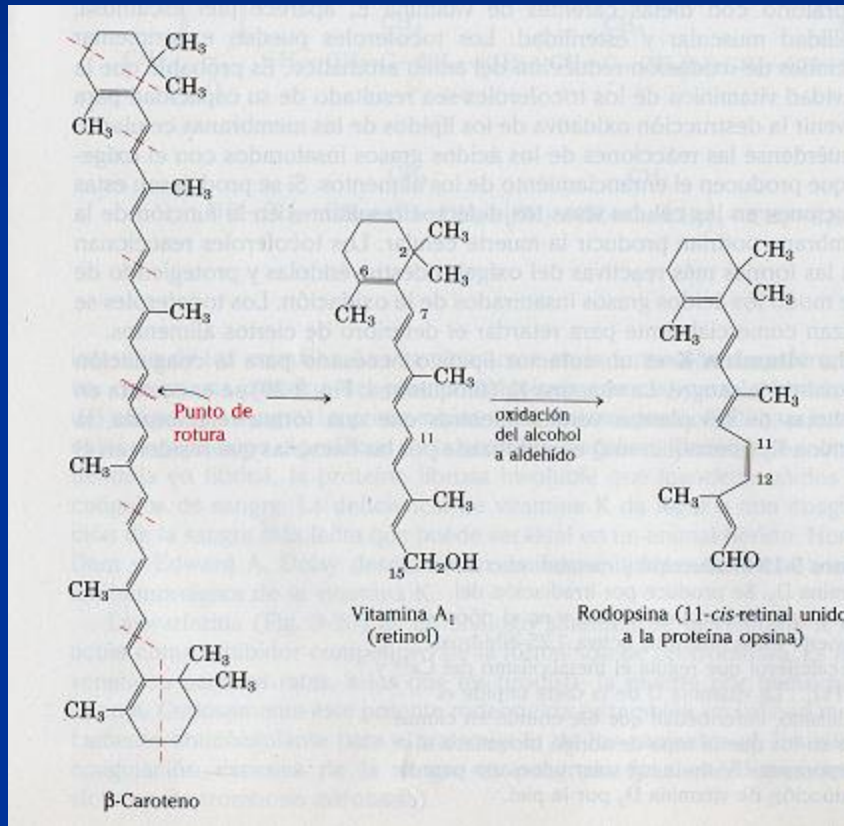
# LÍPIDOS QUE POSEEN UNIDADES ISOPRENO EN SU ESTRUCTURA

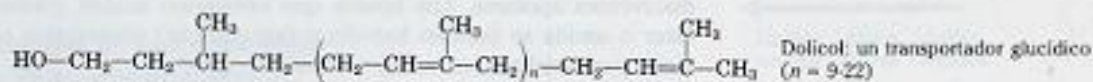
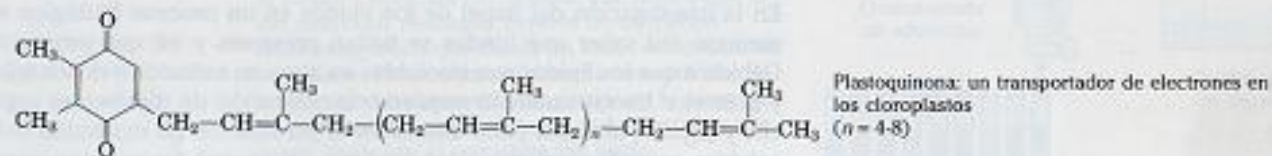
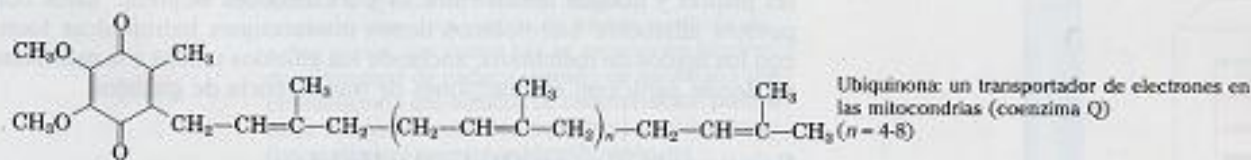
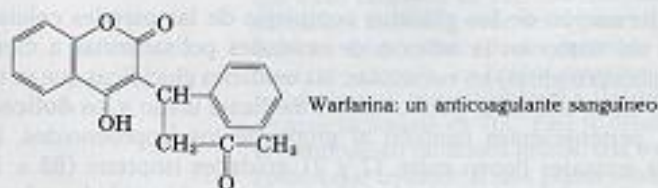
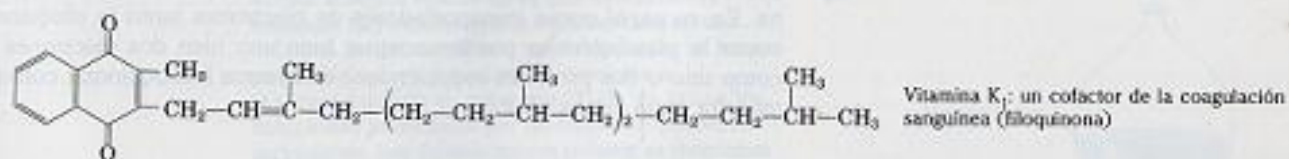
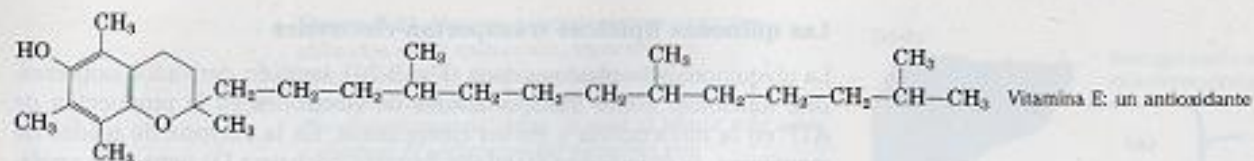


Ciertas hormonas, vitaminas y otros lípidos de interés biológico se caracterizan por estar formados por diferentes cantidades de unidades isopreno o porque estas unidades intervienen en sus vías de síntesis.



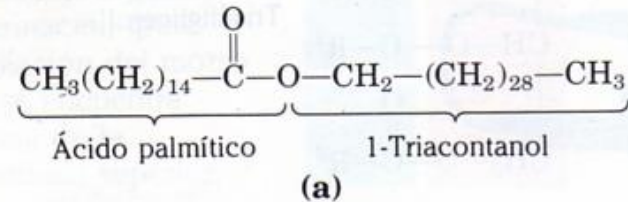
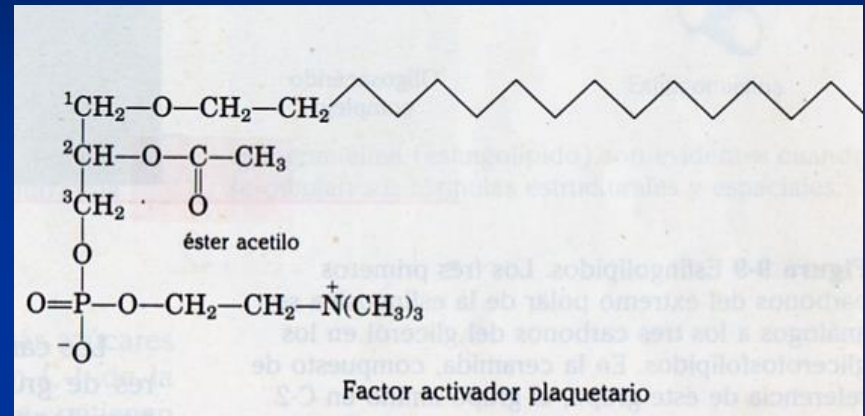
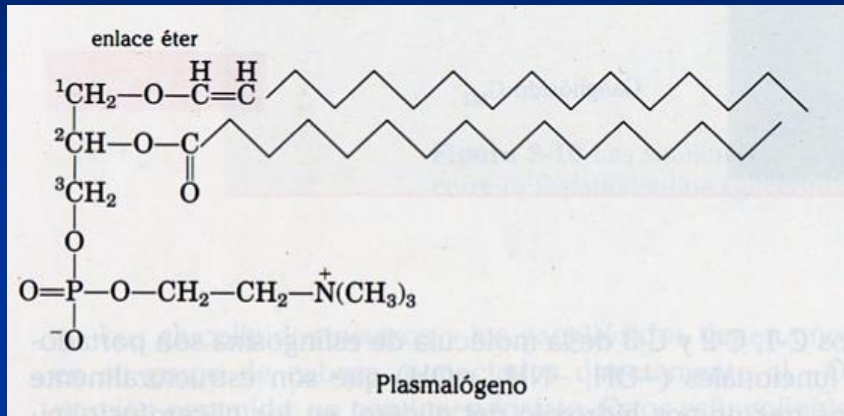
**Figura 9-18** Vitamina A<sub>1</sub> y su precursor β-caroteno. Se resaltan las unidades estructurales de isopreno mediante líneas a trazos rojas. La rotura del β-caroteno produce dos moléculas de vitamina A<sub>1</sub> (retinol). La oxidación en C-15 convierte el retinol en su aldehído retinal. La rodopsina, pigmento visual muy utilizado en la naturaleza, está formada por retinal y la proteína opsina. En la oscuridad, el retinal de la rodopsina se encuentra en la forma 11-*cis*. Cuando se excita una molécula de rodopsina con luz visible, el 11-*cis*-retinal experimenta una serie de reacciones fotoquímicas que lo convierten en todo-*trans*-retinal forzando un cambio en la forma de la molécula completa de rodopsina. Esta transformación de los bastones de la retina de los vertebrados conduce a una señal eléctrica hacia el cerebro que es la base de la transducción visual.





**Figura 9-20** Otros compuestos isoprenoides, o derivados, biológicamente activos. Obsérvese que los valores de  $n$  excluyen la primera y última unidad de isopreno en cada cadena lateral isoprenoide tal como aquí se representa. La warfarina no es un producto natural. Es un análogo de la vitamina K que carece de una cadena lateral isoprenoide.

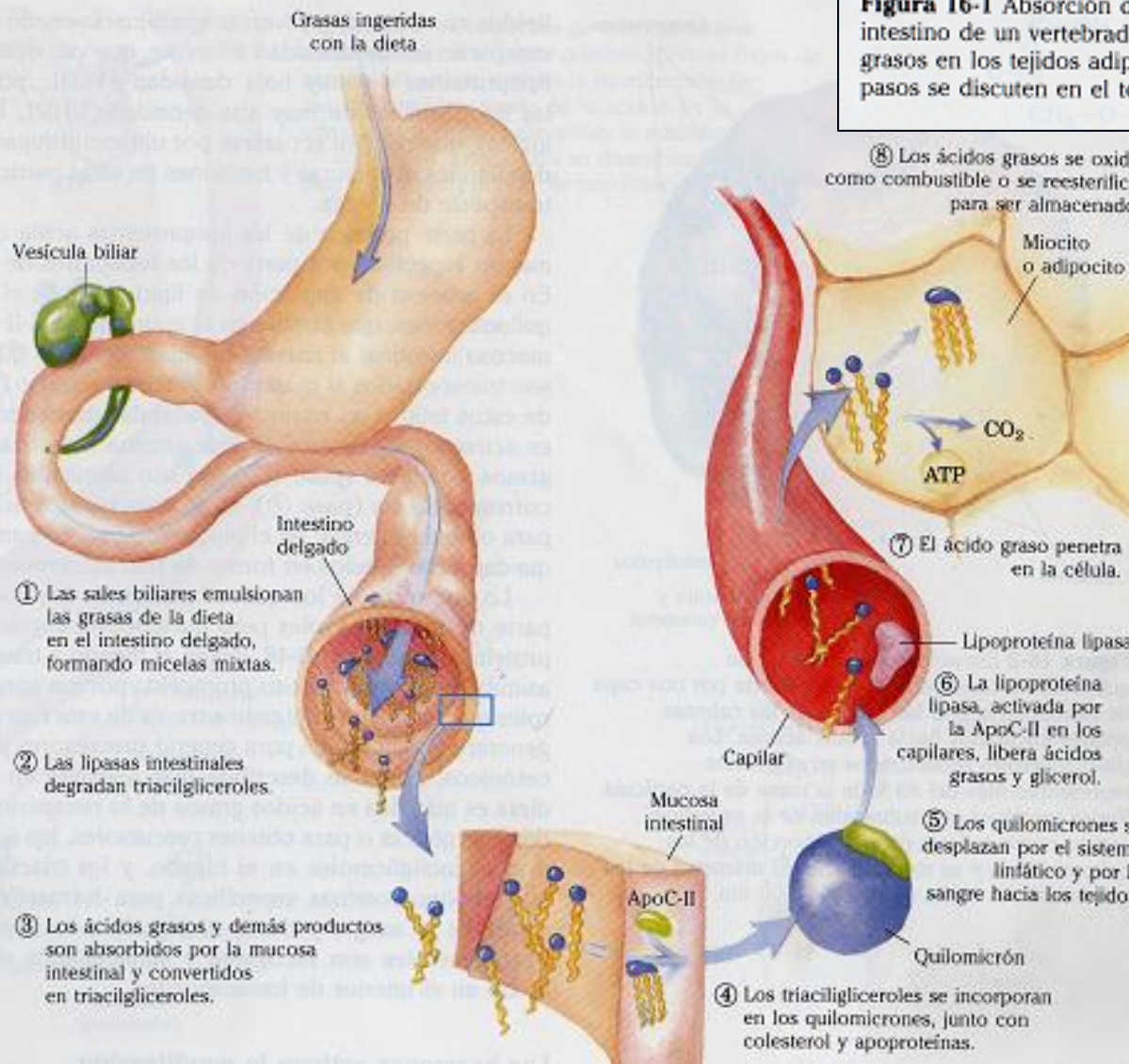
# OTROS LÍPIDOS CON FUNCIONES DIFERENTES



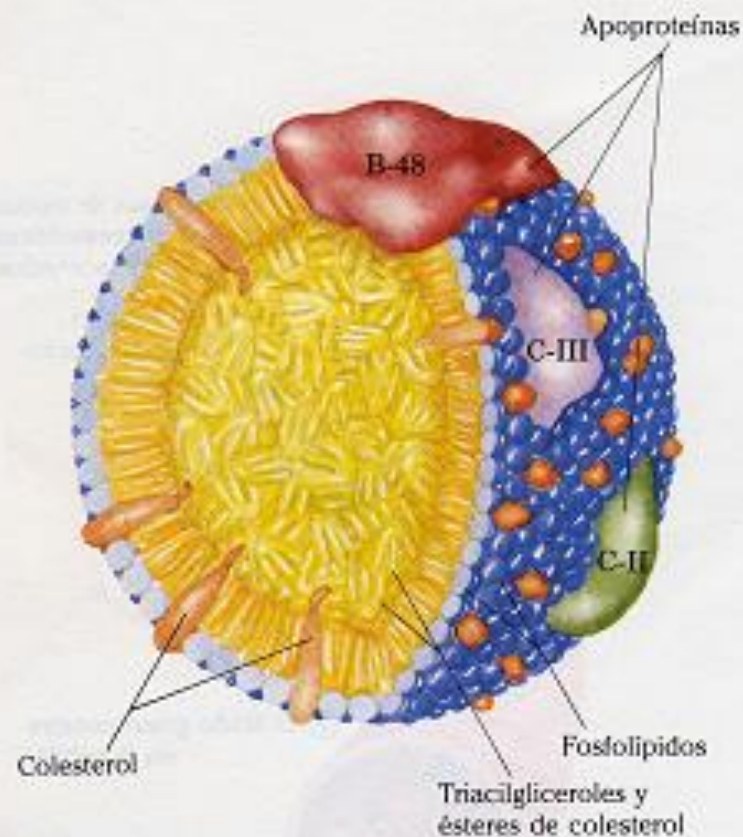
**Figura 9-5 (a)** Triacontanilpalmitato, componente principal de la cera de abeja. Es un éster del ácido palmítico con el alcohol triacontanol. **(b)** Un panal, construido con cera de abejas, es rígido a 25 °C y totalmente impermeable al agua.

# Mobilización y transporte de grasas

- Digestión, movilización y transporte
- Absorción en el intestino delgado (Quilomicrones)



**Figura 16-1** Absorción de lípidos de la dieta en el intestino de un vertebrado y distribución de ácidos grasos en los tejidos adiposo y muscular. Los ocho pasos se discuten en el texto.



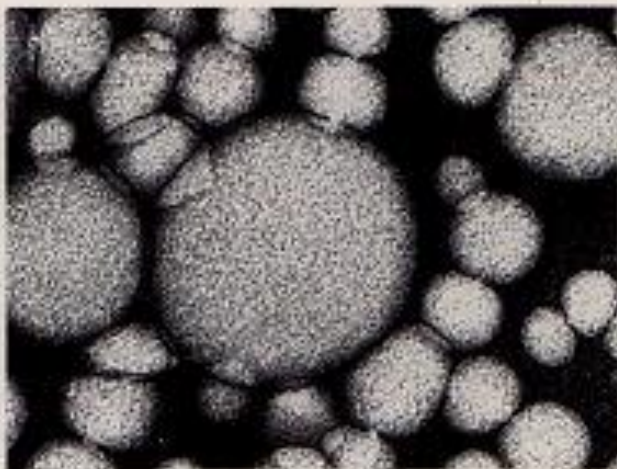
**Figura 16-2** Estructura molecular de un quilomicron. La superficie está cubierta por una capa de fosfolípidos, con los grupos de las cabezas polares encarados hacia la fase acuosa. Los triacilglicérols secuestrados en el interior representan más del 80 % de la masa de la partícula. Varias proteínas que sobresalen de la superficie actúan como señales para la absorción de los quilomicrones y su metabolismo. El diámetro de los quilomicrones oscila entre 100 y 500 nm.

## Clase del Dr. Cannata (lunes 28/05)

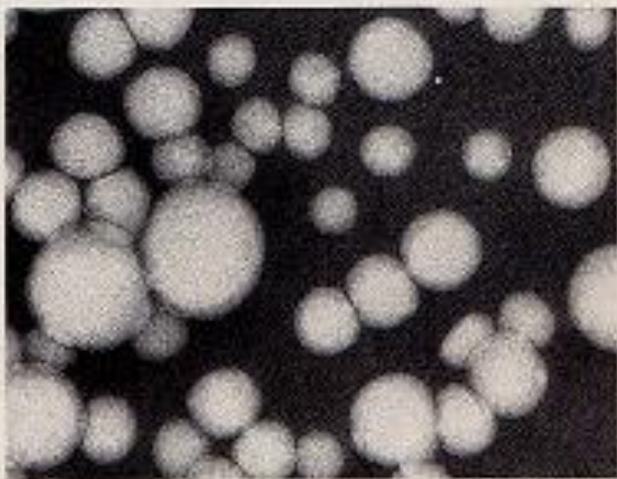


**Figura 16-3** Movilización de triacilgliceroles almacenados en el tejido adiposo. Niveles bajos de glucosa en sangre activan la movilización de triacilgliceroles a través de la acción de la adrenalina y el glucagón sobre la adenilato ciclasa de adipocitos. En el texto se describen los pasos posteriores del proceso de movilización.

# LIPOPROTEÍNAS



Quilomicrones



VLDL



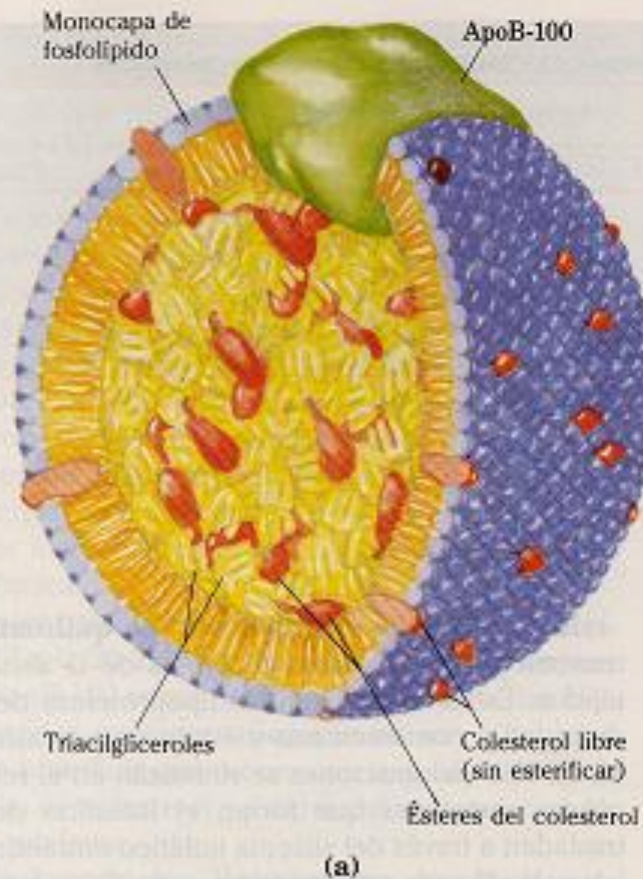
LDL



HDL

(b)





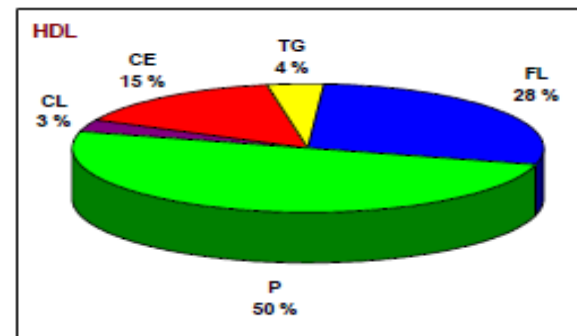
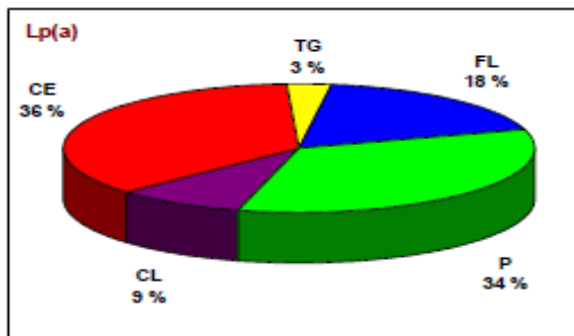
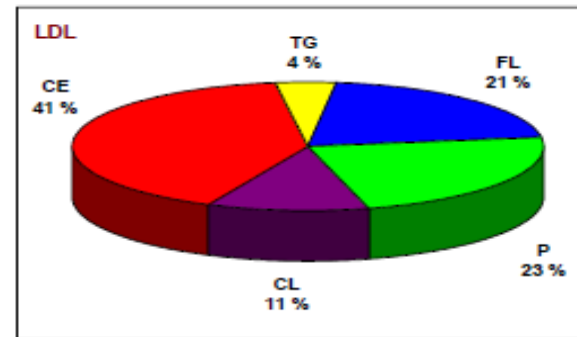
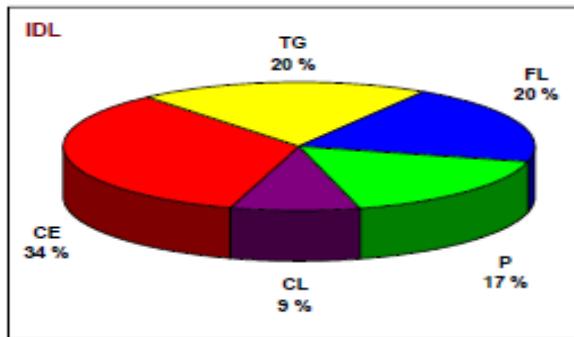
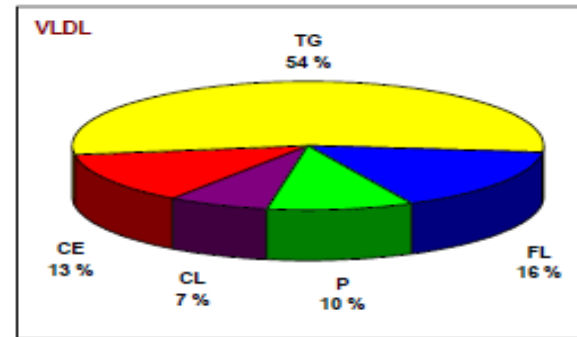
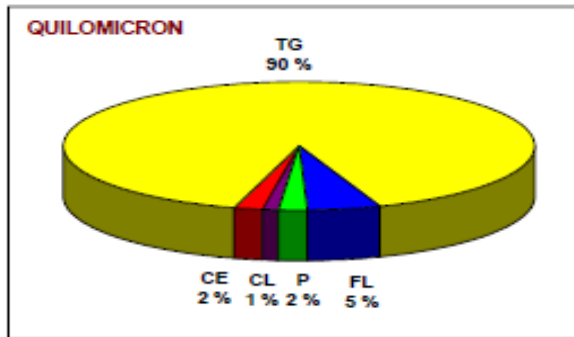
(a)

**Figura 20-37 (a)** Estructura de una lipoproteína de baja densidad (LDL). La apolipoproteína B-100 (apoB-100) es una de las cadenas polipeptídicas sencillas más largas conocidas, con 4.636 residuos aminoácidos ( $M_r$  513.000). **(b)** Cuatro clases de lipoproteínas visualizadas al microscopio electrónico después de tinción negativa. De arriba a abajo: quilomícrones (50-200 nm de diámetro); VLDL (28-70 nm); LDL (20-25 nm); y HDL (8-11 nm). Para las propiedades de las lipoproteínas véase la Tabla 20-2.

La nomenclatura más utilizada para las lipoproteínas se basa en la separación por ultracentrifugación a diferentes densidades, características para cada familia lipoproteica. Las variaciones en la densidad de estas partículas están determinadas por su composición relativa en lípidos y proteínas. Las lipoproteínas también pueden separarse por sus diferencias de tamaño, movilidad electroforética y composición apoproteica. Las principales lipoproteínas son:

- Quilomicrones
- Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)
- Lipoproteínas de densidad intermedia (IDL)
- Lipoproteínas de baja densidad (LDL)
- Lipoproteína a [Lp(a)]
- Lipoproteínas de alta densidad (HDL)

A su vez, cada una de estas familias lipoproteicas son heterogéneas y se componen de distintas subfracciones que surgen por diferencias en composición y, consecuentemente, en su tamaño y densidad, las cuales poseen diferentes roles con respecto a la aterogénesis.



VLDL, Lipoproteína de muy baja densidad; IDL, Lipoproteína de densidad intermedia; LDL, Lipoproteína de baja densidad; Lp(a), Lipoproteína con apo (a); HDL, Lipoproteína de alta densidad; TG, Triglicéridos; FL, Fosfolípidos; P, Proteínas; CL, Colesterol libre; CE, Colesterol esterificado

### Características principales de las lipoproteínas

Lipoproteína	Densidad (g/ml)	Movilidad electroforética	Peso molecular ( $10^6$ Da)	Tamaño (nm)	Lípido mayoritario	Apolipoproteínas Principales*
Quilomicrón	<0,95	Origen	>150	100-1000	TG	B <sub>48</sub> , A-I, A-II, A-IV, A-V, C-I, C-II, C-III, E*
VLDL	0,95-1,006	pre- $\beta$ ( $\alpha_2$ )	5-130	30-100	TG	B <sub>100</sub> , A-V, C-I, C-II, C-III, E
IDL	1,006-1,019	$\beta$	4	25-30	TG / COL	B <sub>100</sub> , E
LDL	1,019-1,063	$\beta$	3	20	COL	B <sub>100</sub>
HDL	1,063-1,210	$\alpha$ ( $\alpha_1$ )	0,3	8-12	FL	A-I, A-II, A-IV, A-V, C-I, C-II, C-III, E
Lp(a)	1,055-1,120	pre- $\beta_1$	5,5	25	COL	(a), B <sub>100</sub>

TG, Triglicéridos; COL, Colesterol; FL, Fosfolípidos.

\*La composición apoproteica varía según el grado de maduración de la lipoproteína y de la subespecie específica.

<b>Apoproteínas</b>	<b>Lipoproteína principal</b>	<b>Origen</b>	<b>Masa (kDa)</b>	<b>Concentración (g/L)</b>	<b>Función</b>
<b>A-I</b>	HDL	Hígado Intestino	28,5	0,80-1,50	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interviene en la estructura</li> <li>• Activa la LCAT</li> <li>• Se une al receptor de HDL</li> <li>• Estimula el transporte inverso del colesterol</li> </ul>
<b>A-II</b>	HDL	Hígado	17	0,30-0,60	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interviene en la estructura</li> <li>• Modula la actividad de la LCAT</li> </ul>
<b>A-IV</b>	Quilomicrón HDL	Intestino	46	0,10-0,30	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Activa la LCAT</li> <li>• Estimula el transporte inverso del colesterol</li> <li>• Actúa en SNC como anorexígeno</li> <li>• Facilita la formación y secreción del QM</li> </ul>
<b>A-V</b>	Quilomicrón, VLDL, HDL	Hígado	39	$1,5 \cdot 10^{-8}$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Facilita la interacción del quilomicrón y de la VLDL con la LPL</li> <li>• Favorece la captación hepática de remanentes</li> </ul>
<b>B<sub>100</sub></b>	VLDL, IDL LDL, Lp(a)	Hígado	550	0,60-1,20	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interviene en la estructura</li> <li>• Se une al receptor B:E</li> </ul>
<b>B<sub>48</sub></b>	Quilomicrón	Intestino	265	<0,05	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interviene en la estructura</li> </ul>
<b>C-I</b>	Quilomicrón HDL	Hígado	6,5	0,05-0,08	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Activa la LCAT</li> <li>• Inhibe la captación hepática de las lipoproteínas ricas en triglicéridos y sus remanentes</li> </ul>
<b>C-II</b>	Quilomicrón VLDL, HDL	Hígado	8,8	0,03-0,07	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Activa la LPL</li> <li>• Inhibe la captación hepática de las lipoproteínas ricas en triglicéridos y sus remanentes</li> </ul>
<b>C-III</b>	Quilomicrón VLDL HDL	Hígado	8,9	0,02-0,06	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibe la LPL</li> <li>• Inhibe la captación hepática de las lipoproteínas ricas en triglicéridos y sus remanentes</li> <li>• Regula la unión de las lipoproteínas al receptor B:E</li> </ul>
<b>E</b>	Quilomicrón VLDL, IDL, HDL	Ubicuo	34	0,01-0,06	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se une a receptores B:E y E</li> <li>• Estimula el transporte inverso del colesterol</li> </ul>
<b>(a)</b>	Lp(a)	Hígado	300-700	0-1,20	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interacciona con el sistema fibrinolítico</li> </ul>

VLDL, Lipoproteína de muy baja densidad; IDL, Lipoproteína de densidad intermedia; LDL, Lipoproteína de baja densidad; HDL, Lipoproteína de alta densidad; VHDL, Lipoproteína de muy alta densidad; Lp, partícula lipoproteica; LCAT, Lecitina:colesterol aciltransferasa; LPL, lipoproteína lipasa.

# Características de las Principales Lipoproteínas

## Quilomicrones

Se sintetizan en el intestino. Son las lipoproteínas más grandes, con un diámetro superior a los 100 nm. En la ultracentrifugación, flotan a una densidad menor de 0,95 g/ml. En la electroforesis en gel de agarosa, permanecen en el origen. El 90 por ciento de su contenido son triglicéridos dietarios, el resto colesterol y fosfolípidos. El contenido apoproteico del quilomicrón naciente o recién sintetizado consiste en apo B-48, A-I, A-II, A-IV y A-V. Ya en la circulación, el quilomicrón recibe apo C-I, C-II, C-III y E de las HDL, y pierde parte de las apo A. En ausencia de apo B48, la síntesis de quilomicrones no se produce, generándose el síndrome de malabsorción conocido como abetalipoproteinemia.

En condiciones normales no persisten quilomicrones en el plasma después de un ayuno de 12 horas. Poseen la función de transportar los lípidos dietarios hacia el hígado, previamente distribuyendo ácidos grasos libres entre los tejidos que los requieren como ser el tejido adiposo, el músculo cardíaco y el músculo esquelético.

## **Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)**

Son sintetizadas y secretadas por el hígado. Tienen un diámetro variable de 30 a 100 nm. Por ultracentrifugación, pueden separarse en el rango de densidades de 0,95 a 1,006 g/ml y en la electroforesis tienen movilidad de pre-beta o alfa-2-globulinas.

La porción lipídica de estas lipoproteínas contiene 60 % de triglicéridos, 20 % de colesterol y el resto son fosfolípidos. Sus constituyentes apoproteicos son la apo B100, A-V, C-I, C-II, C-III y E. Cabe destacar que existe un solo mol de apo B100 por mol de VLDL.

La VLDL tiene la función de transportar los triglicéridos de síntesis endógena, que son secretados a la circulación, impidiendo así la esteatosis hepática, además de redistribuir ácidos grasos a diferentes tejidos que los requieran.

## **Lipoproteínas de densidad intermedia (IDL)**

Son el producto del catabolismo parcial de las VLDL. Estas lipoproteínas son más pequeñas que sus precursoras (25 a 30 nm), tienen una densidad comprendida entre 1,006 y 1,019 g/ml y su movilidad electroforética coincide con las beta globulinas. Las IDL tienen aproximadamente igual proporción de colesterol y triglicéridos. Su contenido apoproteico consiste en apo B100 y E. Por cada molécula de VLDL que se degrada, se produce una de IDL. Existe una transferencia total de la apo B100 de la VLDL a la IDL, mientras que se van perdiendo las apoproteínas C y en menor grado la E, a la vez que se hidrolizan los triglicéridos por acción enzimática. En estado postprandial aumenta progresivamente la concentración de la IDL en el plasma, alcanzando su pico máximo a las seis horas después de la ingesta.

La IDL continúa perdiendo sus triglicéridos por acción enzimática y su apo E hasta convertirse



## **Lipoproteínas de baja densidad (LDL)**

La degradación final de la IDL en el plasma, origina una lipoproteína más pequeña (aproximadamente 20 nm), muy rica en colesterol esterificado, con un contenido apoproteico exclusivo de apo B100 proveniente de la IDL que es su precursora. Estas lipoproteínas flotan en un rango de densidades de 1,019 a 1,063 g/ml y poseen una movilidad electroforética de beta globulinas.

Las LDL distribuyen colesterol a los tejidos que lo requieren, para la reposición de sus componentes de membranas celulares o para la síntesis de hormonas esteroideas, y, en condiciones normales, conducen parte del exceso de colesterol de regreso al hígado. Cabe destacar la participación de esta lipoproteína en la regulación de la biosíntesis del colesterol a través de su unión a receptores específicos, como se verá más adelante.

Las LDL pueden presentar modificaciones de origen genético o como consecuencia de alteraciones del medio. Estas lipoproteínas modificadas poseen mayor capacidad aterogénica que las nativas.

## Lipoproteínas de alta densidad (HDL)

Por ultracentrifugación, se pueden separar en el rango de densidades de 1,063 a 1,210 g/ml. Migran con movilidad de alfa-1-globulinas en la electroforesis y tienen un diámetro de 8 a 12 nm. Prácticamente, el 50 % de la partícula son apoproteínas, las principales son A-I y A-II, aunque también pueden transportar apo A-V, C-I, C-II, C-III y algunas HDL también apo E. Alrededor del 20 % es colesterol, casi el 60 % son fosfolípidos y el resto son escasos triglicéridos.

La función más conocida de las HDL es vehiculizar el colesterol, desde los tejidos periféricos hacia el hígado, para su reciclaje o catabolismo a ácidos biliares. Este proceso se denomina transporte inverso del colesterol. Además, las HDL poseen otras propiedades ateroprotectoras, como son: a) inhibición de la oxidación de LDL, b) inhibición de la síntesis y expresión de moléculas de adhesión endoteliales, c) inhibición de la apoptosis de células endoteliales, d) capacidad antiinflamatoria, etc.

Las lipoproteínas de alta densidad tienen diferentes orígenes: pueden provenir de la síntesis hepática, intestinal o resultar del catabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos (Quilomicrones y/o VLDL) en la circulación plasmática. Las HDL recién sintetizadas o nacientes son discooidales y se las conoce como pre-beta HDL, denominación que surge de la electroforesis bidimensional utilizada para su detección. Estas partículas nacientes migran en posición pre- $\beta$ , mientras que el resto de las HDL migran en posición  $\beta$ . Las pre- $\beta$  HDL están constituidas por apo A-I, fosfolípidos y colesterol libre. En el plasma estas partículas maduran adquiriendo forma esférica (HDL3 y HDL2).

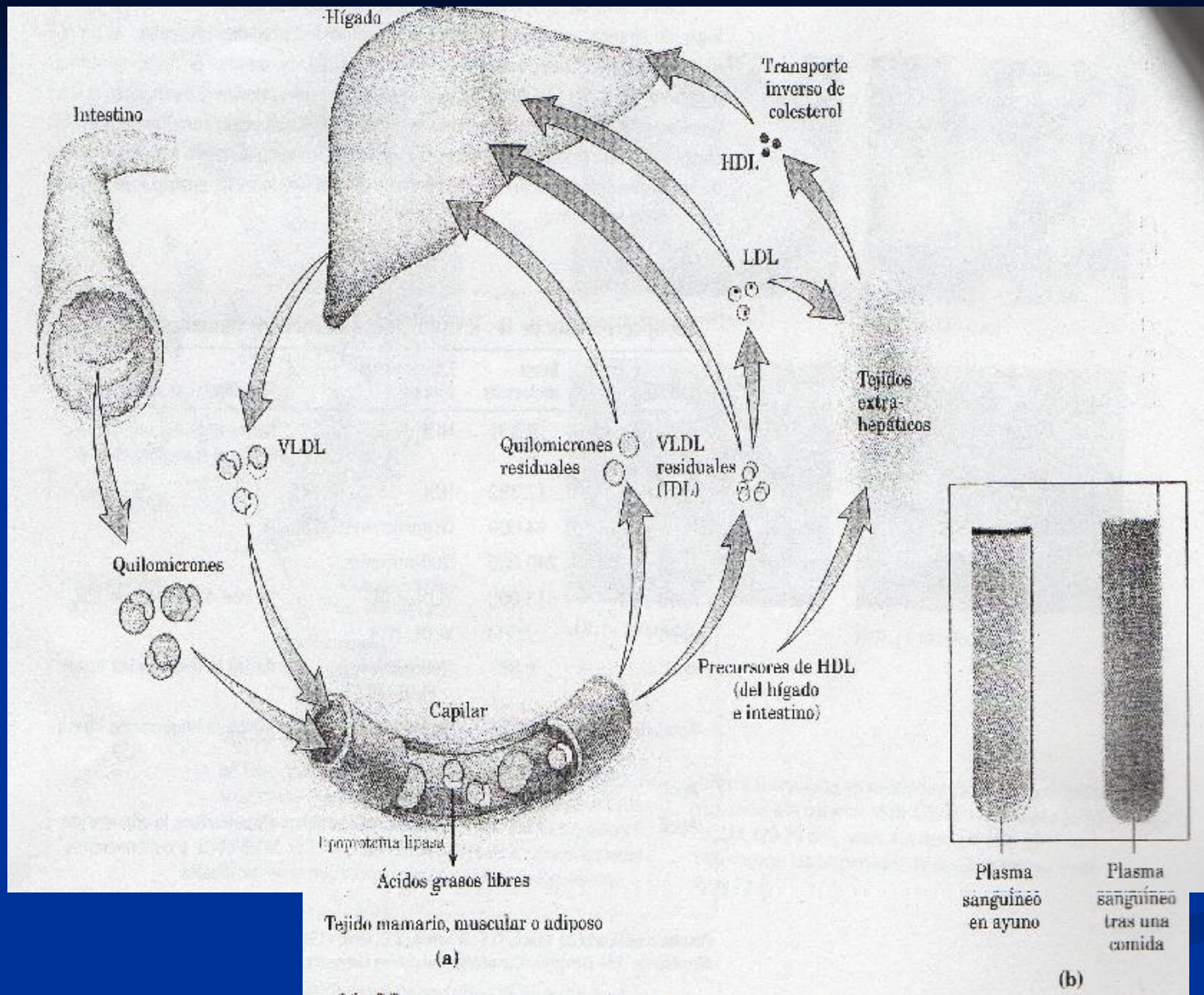
Pueden distinguirse por lo menos dos subfracciones de HDL: HDL2 y HDL3 que varían en su densidad, tamaño y composición. Las HDL2 ( $d= 1,063$  a  $1,120$  g/ml) tienen mayor tamaño y son más ricas en fosfolípidos y colesterol que las HDL3 ( $d= 1,120$  a  $1,210$  g/ml). El nivel de la HDL2 está influenciado por variables fisiológicas como las hormonas sexuales, insulina, ejercicio físico y dieta, a diferencia de la HDL3 cuyo nivel depende directamente de la síntesis y secreción hepática o intestinal. A su vez, las HDL2 y HDL3 pueden ser subfraccionadas, destacándose la alta capacidad antiaterogénica de las partículas más pequeñas y más densas HDL3c.

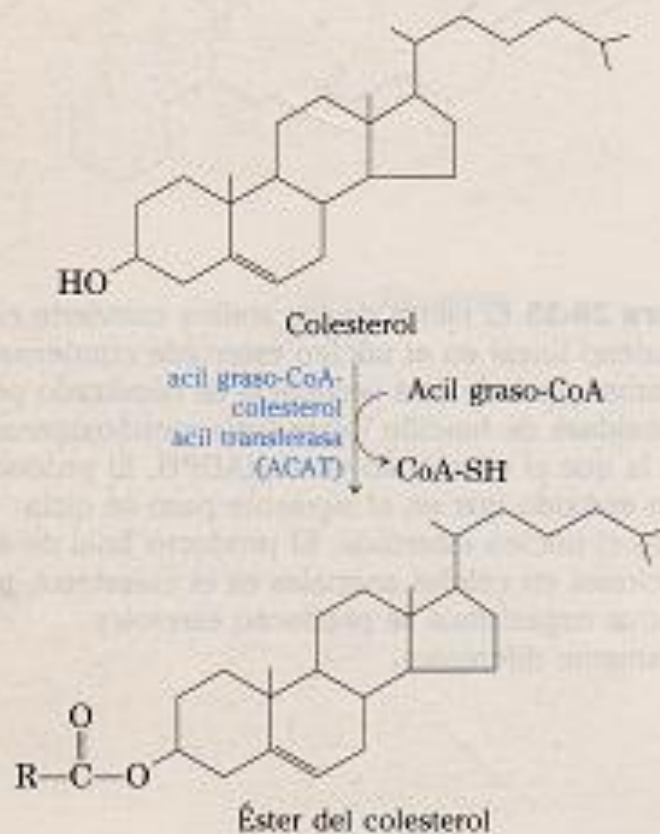
Existe otra subfracción menos densa y más rica en colesterol denominada HDL1 o HDLc o apoE-HDL, dado que es la fracción de HDL que contiene apo E. Su formación es inducida por dietas ricas en colesterol y grasas saturadas y respondería a una mayor necesidad de conducir el exceso de colesterol hacia el hígado.

**FEPREBA (2011) Lípidos y Lipoproteínas. Características, Fisiología y Acciones Biológicas**

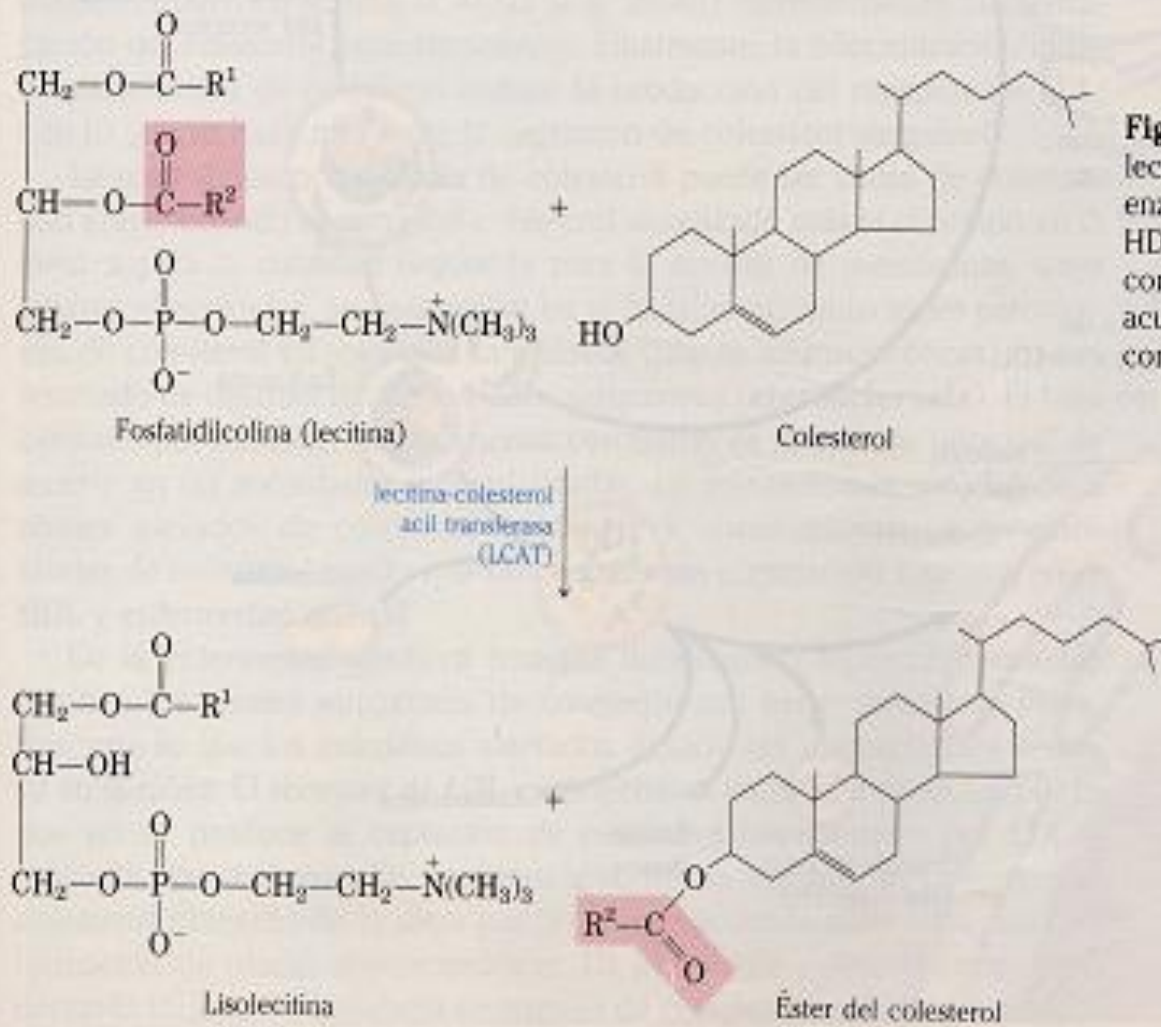
# Resumen breve: Lipoproteínas y destino de TG y colesterol

- Quilomicrones, transportan triglicéridos de la dieta, desde el intestino a otros tejidos
- VLDL, exceso de glúcidos de la dieta se transforman en triglicéridos y son llevados a otros tejidos. Contienen poco colesterol
- LDL, se forman cuando VLDL pierden TG, son ricas en colesterol. Lo transportan a diferentes tejidos.
- HDL, nace en hígado. Contiene LCAT. Esterifica colesterol proveniente de restos de Quilomicrones y VLDL, y también de tejidos extrahepáticos. Vuelca ésteres de colesterol en hígado, que luego se transforman en sales biliares.

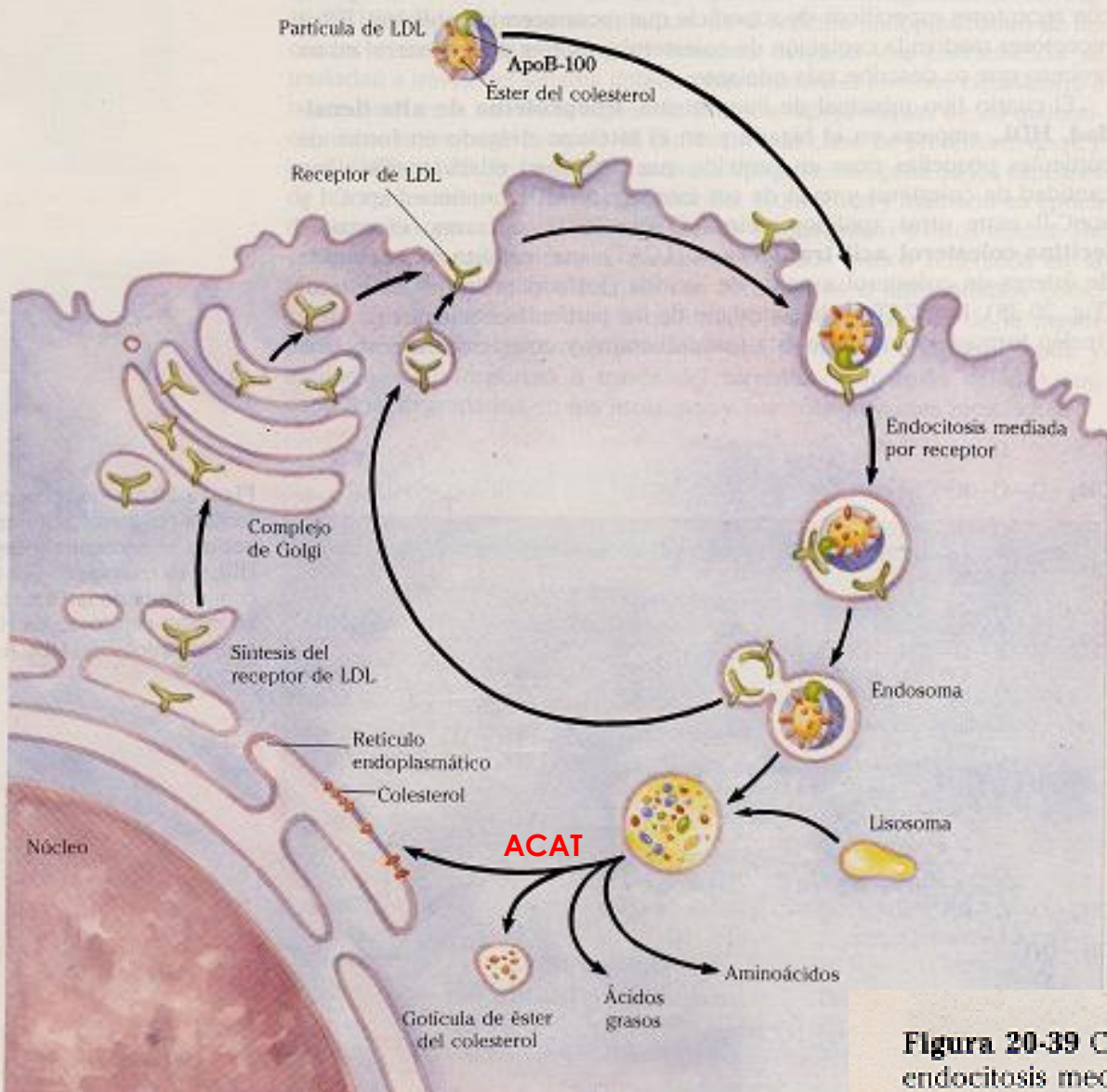




**Figura 20-36** La síntesis de ésteres del colesterol convierte el colesterol en una forma aún más hidrofóbica de almacenamiento y transporte.



**Figura 20-38** Reacción catalizada por la lecitina-colesterol acil transferasa (LCAT). Este enzima se encuentra presente en la superficie de HDL y es estimulado por la apoA-I que es un componente de la HDL. Los ésteres del colesterol se acumulan dentro de las HDL nacientes convirtiéndolas en HDL maduras.



**Figura 20-39** Captación del colesterol por endocitosis mediada por receptor. La endocitosis también se describe en el Capítulo 2 (p. 32).



- **Actividad de ACAT:** disminuye la transcripción del gen que codifica el receptor de LDL, disminuyendo la captación de colesterol desde la sangre.
- **Aterosclerosis:** acumulaciones patológicas de colesterol en vasos sanguíneos, por niveles muy elevados de colesterol en sangre, asociado a LDL.
- **Hipercolesterolemia familiar:** receptor de LDL defectuoso impide la captación de colesterol por las células. La síntesis de colesterol continúa. Tratamiento: inhibidores de HMG-CoA reductasa.
- **Deficiencia familiar de HDL.**

- **Dislipidemia:** en síndrome metabólico suceden: aumento en la síntesis de TG con disminución en la oxidación de AG, aumento de transportadores VLDL y disminución de HDL (Martínez Sámano y col, 2013).
- **Obesidad, dislipidemia y aterosclerosis:** aumento de TG, VLDL, IDL y LDL y disminución de HDL.
  - Intervienen: LCAT, Lipoproteinlipasa, Lipasa hepática, receptor hepático de LDL, entre otras proteínas.
    - LCAT: transporte de colesterol al hígado.
    - Proteína transportadora de éster de colesterol (CETP): intercambia TG por colesterol en lipoproteínas ricas en apoA1 (HDL), vaciándolas de colesterol y recargándolo en LDL. Transporte hacia tejidos periféricos. HDL pierden TG por acción de lipasas y se eliminan por vía renal. Disminuye la posibilidad de que HDL remueva colesterol de lesiones ateroscleróticas.

- **Arteroesclerosis, definición: enfermedad inflamatoria crónica con infiltrado de leucocitos y proliferación de fibroblastos.**
  - A nivel coronario: infarto y angina de pecho.
  - SNC: isquemia transitoria e ictus.
  - Circulación periférica: gangrena.
  - Riñón: estenosis de arteria renal.
- **Predicción de riesgo: medir otros lípidos y otras lipoproteínas**
  - Tratamiento con estatinas: baja LDL. Pero, si hay elevados niveles de colesterol no-HDL o apo-B100, hay riesgo cardiovascular.
  - Niveles normales de LDL pero bajos de HDL o apo-A1, hay riesgo cardiovascular.

**(Brito-Nuñez y colaboradores, 2011).**

La **lipoproteína (a)** o **Lp(a)** es una partícula lipoproteica similar a las lipoproteínas de baja densidad (LDL) que, a diferencia de éstas, contiene una apolipoproteína específica, la **apolipoproteína (a)** o **Apo (a)** que unida a la **ApoB-100** mediante un puente disulfuro le confiere características propias.

Diversos estudios consideran que la Lp(a) en una concentración mayor de 30 mg/dl es un **factor de riesgo independiente para enfermedad aterosclerótica cardiovascular. Concentraciones elevadas de Lp(a) están asociadas con un incremento en la incidencia y severidad de enfermedad de arterias coronarias, enfermedad cerebrovascular y enfermedad vascular periférica. También se la considera como factor de riesgo para la recurrencia clínica de reestenosis después de angioplastia coronaria e injertos aortocoronarios.** En combinación con una concentración elevada de LDL, el riesgo es casi seis veces mayor. También se ha reportado niveles elevados de Lp(a) en pacientes con diabetes mellitus y enfermedad renal, aunque el papel de la Lp(a) en estas enfermedades aún no está bien definido.