

## DOCUMENTO

# Composición de las lipoproteínas plasmáticas

Sociedad Española de Química Clínica, Comité Científico,  
Comisión de Lípidos y Lipoproteínas

J.A. Gómez (presidente), J.A. Aguilar, M. Arranz, F. Blanco, M. Buxeda, P. Castro, P. Chacón, M. Esteban, F. Fabiani, A. Galan, A. Giner, A. Grijalba, M. Palacios, C. Rubio, J.C. Vella

Documento C, Fase 3, Versión 1

Las lipoproteínas son complejos multimoleculares compuestos por lípidos (colesterol, triglicéridos y fosfolípidos) y por una serie de proteínas específicas, denominadas apolipoproteínas. Entre ellas figuran la apolipoproteína A-I, apolipoproteína A-II, apolipoproteína B-48, apolipoproteína B-100, apolipoproteína C-I, apolipoproteína C-II, apolipoproteína C-III, apolipoproteína E y apolipoproteína D. Sus características respectivas se exponen en la tabla I.

Estos complejos se estructuran de forma que las moléculas hidrofóbicas (ésteres de colesterol, colesterol y triglicéridos, fundamentalmente) quedan en el interior de las partículas de lipoproteínas, mientras que las hidrofílicas (apolipoproteínas, colesterol no esterificado y fosfolípidos) forman su parte externa o corteza. La citada asociación lípido-proteína permite la solubilización de los lípidos plasmáticos en un medio acuoso como es la sangre, así como su transporte y metabolismo.

## Clasificación de las lipoproteínas

En función de su diferente tamaño y composición (ver tabla II) las lipoproteínas tienen características fisicoquímicas diferentes<sup>1</sup>, hecho que permite su separación en el laboratorio y su posterior clasificación. Ésta depende fundamentalmente del método de separación empleado, siendo los dos más usados la ultracentrifugación y la electroforesis<sup>2</sup>. Gracias a la primera de ellas y debido a la diferente densidad de las lipoproteínas en un medio acuoso es posible separar<sup>1</sup> (ver tabla II): quilomicrones (que no están presentes en el suero de un individuo sano en ayunas), las lipoproteínas de muy baja densidad

(VLDL), las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) (que tan sólo están presentes en el suero en ayunas de pacientes afectados de algunos tipos de dislipemias), las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y las lipoproteínas de alta densidad (HDL). Por su parte, la electroforesis nos permite separar tres bandas (o más en casos patológicos) que se corresponden con las lipoproteínas separadas por ultracentrifugación<sup>2</sup> (ver tabla III). Sin embargo y dado que mediante la separación electroforética sólo es posible obtener resultados semicuantitativos, su utilidad es limitada. Por ello es preferible la determinación de colesterol de las fracciones lipoproteicas al lipoproteino-grama<sup>3</sup>.

En este documento se utilizará la nomenclatura derivada de la clasificación de las lipoproteínas en función de su densidad.

## Quilomicrones

Los quilomicrones son las lipoproteínas encargadas del transporte de los lípidos que provienen de la ingesta, no hallándose en el suero de sujetos sanos más que en situación postprandial. Su síntesis tiene lugar en la mucosa intestinal a nivel del yeyuno, donde a partir de los ácidos grasos, 2-monoglicéridos, colesterol y lisolecitina absorbidos, se reconstruyen los triglicéridos y los fosfolípidos y se esterifica el colesterol. Estas moléculas serán posteriormente ensambladas con las apolipoproteínas B-48, A-I y A-II<sup>4</sup>, formando los llamados quilomicrones nacientes que serán exportados al sistema linfático (la composición del quilomicrón naciente se muestra en la tabla III). Desde allí, llegan al torrente sanguíneo donde se iniciará su

**Tabla I**  
**Principales características de las apolipoproteínas**

<u>Apolipoproteína</u>	<u>Distribución</u>	<u>Función</u>	<u>Origen</u>
A-I	Quilomicrones, VLDL, HDL	Transporte de lípidos. Activación de la fosfatidilcolina-esterol aciltransferasa	Intestino Hígado?
A-II	Quilomicrones y HDL	Proteína estructural	Intestino Hígado?
A-IV	Quilomicrones y HDL	Desconocida	Intestino
B-48	Quilomicrones	Transporte de lípidos exógenos	Intestino
B-100	VLDL, IDL y LDL	Transporte de lípidos endógenos. Unión a receptores B,E específicos	Hígado
C-I	Quilomicrones, VLDL, IDL y HDL	Activación de la fosfatidilcolina-esterol aciltransferasa	Hígado
C-II	Quilomicrones, VLDL, IDL Y HDL	Activación de la lipoproteína lipasa	Hígado
C-III	Quilomicrones, VLDL, IDL y HDL	Inhibición de la lipoproteína lipasa	Hígado
D	HDL	Desconocida	Hígado
E	Quilomicrones, VLDL, IDL y HDL	Unión a receptores específicos de apolipoproteína E	Hígado

**Tabla II**  
**Composición química de las lipoproteínas expresada en fracción de masa**

<u>Lipoproteína</u>	<u>Fracción</u>	<u>Fracción lipídica</u>			
		TGL	EC	COL	FL
Quilomicrones	0,01-0,02	0,86-0,96	0,01-0,03	0,05-0,01	0,03-0,08
VLDL	0,05-0,10	0,55-0,65	0,12-0,14	0,06-0,08	0,12-0,18
IDL	0,15-0,18	0,25-0,35	0,22-0,25	0,06-0,09	0,16-0,20
LDL	0,20-0,24	0,08-0,12	0,35-0,40	0,05-0,10	0,20-0,25
HDL	0,45-0,50	0,03-0,06	0,14-0,18	0,03-0,05	0,20-0,30

TGL: Triglicéridos; EC: Ésteres de colesterol; COL: Colesterol; FL: Fosfolípidos

catabolismo. Así, al recibir las apolipoproteínas C-II y E, que les son transferidas desde las HDL, los quilomicrones pasan a denominarse maduros, siendo susceptibles de ser atacados por la lipoproteína lipasa, ya que poseen el activador de ésta: la apolipoproteína C-II. Esta enzima<sup>5</sup>, que se encuentra fijada en la parte externa de las membranas de las células endoteliales que rodean la luz de los capilares sanguíneos, es la encargada de hidro-

lizar los triglicéridos de los quilomicrones. A medida que los quilomicrones van perdiendo triglicéridos quedan con un exceso de material de superficie (apolipoproteína A, apolipoproteína C y fosfolípidos, principalmente), a partir del cual se generan partículas con las características de las HDL nacientes<sup>6</sup>.

Durante este proceso, llega un momento en el que el quilomicrón se encuentra considerablemente deslipidizado

y sin apolipoproteína C-II, por lo que ya no es susceptible de ser atacado por la lipoproteína lipasa. Es el denominado quilomicrón residual que será rápidamente retirado de la circulación por receptores apolipoproteína E específicos hepáticos<sup>7</sup>.

### Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)

Las lipoproteínas de muy baja densidad son las encargadas de iniciar el metabolismo de los lípidos endógenos. Se sintetizan en el hígado, vehiculizándose así el colesterol y los triglicéridos hepáticos, que son empaquetados junto a fosfolípidos y a las apolipoproteínas B-100, C y E. Estas partículas, conocidas como VLDL nacientes<sup>2</sup> son sintetizadas de forma constante, aunque su intensidad depende de la reserva de ácidos grasos hepáticos existentes. Su composición se muestra con detalle en la tabla II. Una vez en el torrente sanguíneo, las VLDL nacientes sufren un proceso catabólico similar al de los quilomicrones. Así, captan apolipoproteína C-II de las HDL. Esta característica permite, a semejanza de lo ocurrido con los quilomicrones, denominarlas como VLDL maduras. La apolipoproteína C-II, al formar parte de la estructura de la VLDL, permite su metabolización por la lipoproteína lipasa<sup>5</sup>. Además, como otros tipos de apolipoproteínas C<sup>2</sup>, parece que la apolipoproteína C-II impide la expresión de los determinantes de unión de la apolipoproteína E a receptores. La apolipoproteína E hace lo propio con los determinantes de unión de la apolipoproteína B<sup>3</sup>, con lo que el mismo sistema que activa la lipólisis, impide la captación por las células de VLDL que no hayan sido previamente deslipidizadas. Durante la lipólisis, los ácidos grasos liberados son absorbidos por los tejidos en cuyos capilares ocurre el proceso. Al mismo tiempo que las partículas de VLDL van disminuyendo su contenido en triglicérido, aumentan el de ésteres de colesterol, gracias a la acción de la proteína transportadora de ésteres de colesterol. Esta proteína tiene como misión transportar triglicéridos de las partículas ricas en ellos, a las HDL, mientras que acarrea ésteres de colesterol de HDL a VLDL<sup>9</sup>. A medida que las VLDL pierden su contenido en triglicéridos, también pierden apolipoproteína C y otros componentes de su superficie, que son transferidos a HDL<sup>10</sup>. Llega un momento en que estas partículas, que se pueden denominar como VLDL residuales, ya no son tan atacables por la lipoproteína lipasa y dado que los determinantes de unión de la apolipoproteína E a receptores pueden manifestarse, pueden ser captadas por receptores celulares.

### Lipoproteínas de densidad intermedia (IDL)

Las lipoproteínas de densidad intermedia o VLDL residuales son prácticamente inexistentes en el suero de un individuo sano en ayunas<sup>1</sup>. Sin embargo, este grupo de partículas juega un importante papel en el metabolismo lipoproteico, ya que se encuentran directamente implicadas en la síntesis de las LDL. Efectivamente, parece que mientras una parte de las IDL son retiradas de la circulación mediante receptores apolipoproteína E específicos, la otra es convertida en LDL<sup>11</sup>. La composición de estas partículas se muestra en la tabla II.

### Lipoproteínas de baja densidad (LDL)

Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) son las encargadas del transporte de colesterol a las células del organismo. Como se ha mencionado anteriormente, las LDL se sintetizan a partir de las IDL.

Ello parece realizarse, mediante un proceso poco conocido, en el que intervienen la lipasa hepática y los receptores apolipoproteína E específicos. La composición de las LDL<sup>1</sup> (que se muestra con detalle en la tabla II) es la siguiente: un 0,75 de lípidos (principalmente ésteres de colesterol) y un 0,25 de proteínas, fundamentalmente apolipoproteína B-100.

Para cumplir su misión de aporte de colesterol a las células periféricas, las LDL son primero fijadas a los receptores apolipoproteína B, E específicos presentes en la membrana plasmática de éstas<sup>12</sup>. Más tarde, el complejo LDL-receptor será transportado al citoplasma por endocitosis, donde tras unirse a los lisosomas, las LDL serán degradadas y el receptor reutilizado<sup>12</sup>. El colesterol liberado por la hidrólisis de las LDL es la pieza clave de un sofisticado sistema que mantiene estable la concentración de colesterol intracelular<sup>12</sup>. Ello se consigue por una parte, disminuyendo la síntesis de la enzima hidroximetilglutaril Co A reductasa y la síntesis de nuevos receptores. Por otra parte, aumentando la actividad de la colesterol aciltransferasa, enzima encargada de la esterificación del colesterol intracelular<sup>12</sup>.

### Lipoproteínas de alta densidad (HDL)

Las lipoproteínas de alta densidad tienen como misión transportar el colesterol que recogen de las membranas celulares hacia el hígado<sup>1</sup>. Su síntesis se realiza en el intestino y en el hígado<sup>1</sup>. También pueden formarse, como

**Tabla III**  
**Clasificación de las lipoproteínas en función de su densidad en medios acuosos y de su movilidad electroforética**

Lipoproteína	Densidad de masa (kg/L)	Movilidad	Electroforética
Quilomicrones	< 0,95	nula	
VLDL	0,95 -1,006	pre-β	
IDL	1,006-1,019	entre	pre-β y α
LDL	1,019-1,063	β	
HDL	1,063-1,210	α	

ya se ha mencionado, a partir de la hidrólisis de los quilomicrones<sup>6</sup> y de las VLDL<sup>10</sup>. Aproximadamente la mitad de su masa está compuesta por proteínas y la mitad por lípidos<sup>1</sup>. Entre las primeras, destaca la apolipoproteína A-I, apolipoproteína A-II, apolipoproteína C y apolipoproteína E. Las HDL nacientes tienen una estructura discooidal, ya que apenas tienen en su núcleo material lipídico. Por ello tienen una densidad muy alta. Durante su permanencia en el plasma, sufren un proceso de maduración debido a los intercambios con quilomicrones<sup>6</sup> y VLDL<sup>10</sup>, de los cuales reciben material de superficie liberado durante su lipólisis. Esta maduración se completa por la acción de la fosfatidilcolina-esterol aciltransferasa, enzima que esterifica el colesterol de las HDL<sup>12</sup>. Este mecanismo es uno de los que explica la disminución progresiva de la densidad de las HDL, ya que los ésteres de colesterol así formados pasarán al núcleo de las HDL (que producirá que estas partículas floten progresivamente como HDL 3 y HDL 2). El otro mecanismo que determina la bajada progresiva de la densidad de estas partículas está estrechamente ligado a la función de las HDL de captar colesterol celular. Obviamente, la captación de colesterol por las lipoproteínas de alta densidad, fundamentalmente HDL nacientes y HDL 3, disminuye su densidad. Este proceso de recogida del colesterol celular por parte de las HDL, parece mediado por un receptor específico de apolipoproteína A-I, a través del cual se internalizaría la partícula de HDL, que sin embargo, y a diferencia de la LDL no sería degradada, sino que tras captar colesterol intracelular sería resecretada al medio extracelular<sup>14</sup>. Las partículas de HDL tras haber sufrido estos procesos son grandes, esféricas (por tener su núcleo cargado de colesterol) son eliminadas de la circulación mediante un proceso mediado por receptores hepáticos<sup>1</sup>. Aunque éstos parecen reconocer la apolipoproteína E, ello no está plenamente demostrado<sup>7</sup>.

## Bibliografía

1. Assmann G. Lipid metabolism and atherosclerosis. Ed. Schattauer-Verlag. Stuttgart 1982.
2. Gómez JA. Lipoproteínas plasmáticas. Ed. Boehringer Mannheim. Barcelona 1986.
3. Pérez A, Serrat J, Blanco F, Gómez-Gerique JA. Valor actual del lipoproteínograma en el estudio del metabolismo lipoproteico. *Med Clin* 1988; 91: 77.
4. Tytgat GN, Rubin CE, Saunders DR et al. Synthesis and transport of lipoprotein particles by intestinal absorptive cells in man. *J Clin Invest* 1971; 50: 2065-2078.
5. Etienne J. La lipoproteinlipase. *Ann Biol Clin* 1984; 42: 179-197.
6. Redgrave TG, Small DM. Quantitation of the transfer of surface phospholipid of chylomicrons to the high density lipoprotein fraction during the catabolism of chylomicrons in the rat. *J Clin Invest* 1979; 64: 162-171.
7. Hui DY, Brecht WJ, Hall EA et al. Isolation and characterization of the apolipoprotein E receptor from canine and human liver. *J Biol Chem* 1986; 9: 4256-4267.
8. Windler E, Haver RJ. Inhibitory effects of C apolipoproteins from rats and humans on the uptake of triglyceride-rich lipoproteins and their remnants by the perfused rat liver. *J Lipid Res* 1985; 26: 556-565.
9. Sammet D, Tall AR. Mechanism of enhancement of cholesterol ester transfer protein activity by lipolysis. *J Biol Chem* 1985; 260: 6687-6697.
10. Pasteh RJ, Gotto AM Jr, Olivecrona T et al. Formation of high density lipoprotein 2-like particles during lipolysis of very low density lipoproteins in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978; 75: 4519-4523.
11. Goldstein, Kita T, Brown MS. Defective lipoproteins receptors and atherosclerosis. *New Engl J Med* 1983; 309: 288-296.
12. Brown MS, Goldstein JL. Familial hypercholesterolemia. En: Stanbury SB, Wyngaarden JB, Frederickson DS et al. *The metabolic basis of inherited disease*, 5ª ed. New York, McGraw-Hill 1983, 672-712.
13. Fielding PE, Fielding CJ. A cholesteryl ester complex in human plasma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980; 77: 3327-3330.
14. Schmitz G, Robenek H, Lohmann U et al. Interaction of high density lipoproteins with cholesteryl ester-laden macrophages: biochemical and morphological characterization of cell surface receptor binding, endocytosis and resecretion of high density lipoproteins by macrophages. *EMBO J* 1985; 4: 613-622.