

VÍAS DE SEÑALIZACIÓN QUE PARTICIPAN EN LA REGULACIÓN DE LA LIPÓLISIS EN ADIPOCITOS*

Brenda Sánchez Salazar

RESUMEN

Los lípidos son macronutrientes necesarios en la nutrición humana debido a sus diversas funciones biológicas. Además de ser fundamentales en la formación de estructuras celulares, los lípidos son moléculas de almacenamiento energético. La hidrólisis de triacilgliceroles almacenados en adipocitos contribuye al aumento en la concentración de ácidos grasos en el plasma, que son combustibles oxidables para tejidos tales como el corazón, hígado, músculo esquelético y riñón. La lipólisis, es iniciada por acción de hormonas que desencadenan una cascada de señalización, activando una triacilglicerol lipasa sensible a hormonas que moviliza las grasas neutras de la reserva. La lipólisis forma parte del complejo esquema de rutas metabólicas, por lo tanto necesita ser regulada por enzimas específicas, por disponibilidad de sustrato, por fosforilación de enzimas o por mecanismos allostéricos, de manera tal que pueda ser integrada en las diversas actividades metabólicas celulares. En la presente revisión se ha compilado información sobre diferentes mediadores que pueden controlar la movilización de lípidos del tejido adiposo en humanos y cómo este proceso puede mantener la homeostasis de la energía del cuerpo, en respuesta a la demanda fisiológica.

PALABRAS CLAVE: Triacilgliceroles, adipocitos, lipólisis, lipasa sensible a hormonas, péptidos natriuréticos.

INTRODUCCIÓN

Los lípidos, junto con las proteínas y los carbohidratos, son macronutrientes necesarios en la nutrición humana. Los lípidos constituyen un grupo químicamente diverso de compuestos cuya característica particular es su insolubilidad en agua. Las funciones

biológicas de los lípidos son muy diversas, además de ser fundamentales en la formación de estructuras celulares, los lípidos son las moléculas de almacenamiento energético. Asimismo, proveen de ácidos grasos esenciales necesarios para la síntesis de los eicosanoides y de otros derivados

bioactivos que juegan papeles cruciales como cofactores enzimáticos, agentes emulsionantes, hormonas y mensajeros intracelulares.

Desde el punto de vista cuantitativo los triacilgliceroles (TAG) son los constituyentes mayoritarios (93-95% del total). Un triacilglicerol es el pro-

ABSTRACT

Lipids are essential macronutrients in human nutrition due to their multiple biological functions. In addition to its fundamental role in cellular structures, lipids are energy storage molecules. Hydrolysis of triacylglycerols stored in adipocytes, a process called lipolysis, contributes to the increase of fatty acid plasma concentration. Fatty acids are oxidative fuel for tissues such as heart, liver, skeletal muscle and kidney. Lipolysis is initiated by hormonal action that triggers signalling cascades. This signalling mechanism activates a hormone sensitive triacylglycerol lipase, which mobilizes neutral fat reserves. Lipolysis is part of a complex scheme of metabolic pathways; therefore it needs to be regulated by specific enzymes, substrates availability, phosphorylation, dephosphorylation or allosteric mechanisms, so it can be integrated in the diverse cellular metabolic activities. In the present review, information of different mediators which can control lipid mobilization in human adipocytes has been compiled and how this process can maintain the body energy homeostasis, in response to physical demand.

KEY WORDS: Triacylglycerols, adipocytes, lipolysis, hormone-sensitive lipase, natriuretic peptides.

*Recibido: 6 de marzo de 2006 Aceptado: 4 de julio de 2006

Departamento de Alimentos y Biotecnología, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad Universitaria, México, D.F, 04510. Correo E: bss_qa@yahoo.com

ducto de la esterificación del polialcohol glicerol con tres ácidos grasos, los que pueden ser iguales o diferentes en sus características moleculares ya sea tamaño de cadena, grado de instauración e isomería, entre otras (1).

En el cuerpo humano, las células pueden obtener ácidos grasos combustibles a partir de tres fuentes: grasas consumidas en la dieta, grasas acumuladas en la célula y grasas sintetizadas en el hígado y que se exportan a otro órgano. El tejido adiposo puede proveer los TAG almacenados en pequeñas gotas lipídicas, para cubrir más de la mitad de las necesidades energéticas de algunos órganos, tales como el hígado, corazón y músculo esquelético. Las gotas de lípidos son de estructura esférica compuesta de un núcleo de lípidos neutros recubierta por una monocapa de fosfolípidos, dentro de la cual están embebidas proteínas específicas. Solamente algunas de estas proteínas han sido identificadas parcialmente, por lo que es un campo de estudio muy amplio por la forma en que participan en el metabolismo de lípidos.

LIPÓLISIS

La acumulación de grasa está determinada por el balance entre la síntesis de lípidos (lipogénesis) y su degradación, lipólisis que es la oxidación de ácidos grasos. La lipólisis es un proceso metabólico llevado a cabo por los adipocitos durante los períodos de carencia de nutrientes y/o estrés, en el cual los tres ácidos grasos esterificados al esqueleto de glicerol son hidrolizados del triacilglicerol y liberados de la célula. Los ácidos grasos libres (ácidos grasos no esterificados, con un grupo carboxilo libre) circulan por la sangre unidos de una forma no covalente a una proteína portadora, la albúmina sérica (1). Los ácidos grasos no esterificados (AGNE) en plasma, junto con el glicerol son productos de la

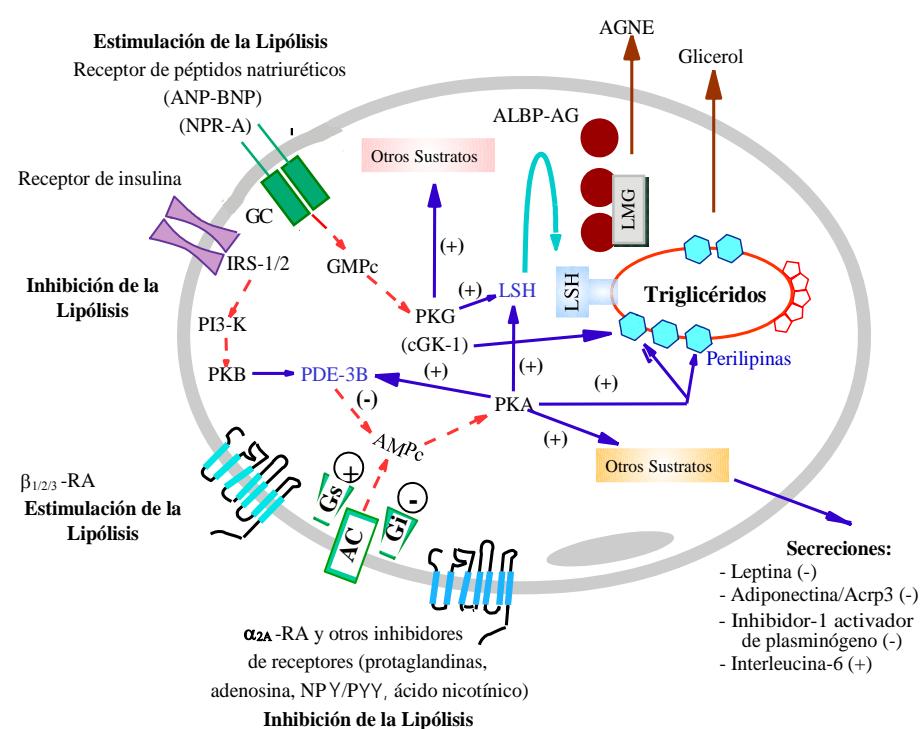


Figura 1. Control de la lipólisis en el adipocito humano. Receptores β - y α_2 -Adrenérgicos (RA); Adenilato Ciclase (AC); proteínas G heterotriméricas (Gs y Gi); Proteína Cinasa A (PKA); Lipasa Sensible a Hormona (LSH); Receptor de Insulina (IRS-1/2); Proteína Cinasa B (PKB); Cinasa (PI3 [PI3-K]); Fosfodiesterasa tipo 3B (PDE-3B); Guanilato Ciclase (GC); Receptor de Péptidos Natriuréticos (NPR-A); Proteína Cinasa G (PKG, cGK-I); Lipasa de Monoglicéridos (LMG); Neuropéptido Y (NP Y) y Péptido YY (PYY); Proteínas que enlazan lípidos en adipocito (ALBP); Ácidos Grasos (AG); Ácidos Grasos No Esterificados (AGNE) (Las flechas de sólidas indican los efectos que aparecen más allá de la activación de cinasas. El signo (+) indica estimulación; (-) indica inhibición. (Adaptada de la referencia 10).

hidrólisis de TAG y la fuente de energía más importante para un gran número de órganos. Los AGNE son metabolizados mediante la β -oxidación y la cetogénesis, mientras que el glicerol es canalizado a la vía gluconeogénica hepática (2). Aproximadamente el 95% de la energía biológicamente disponible de los TAG reside en sus tres ácidos grasos de cadena larga y el glicerol sólo contribuye con un 5%.

La disponibilidad de AGNE gobierna principalmente el balance entre los procesos lipogénesis/lipólisis de la mayoría de los TAG almacenados en tejido adiposo. Los AGNE son liberados por lipólisis al espacio intersticial y por último a la circulación. Pero también, una proporción de AGNE es reesterificada para producir TAG en los

adipocitos (3). La regulación de la liberación de AGNE y la lipólisis es moderada para responder a las necesidades energéticas del cuerpo dependiendo de la situación fisiológica dada. Si esta atenuación falla, no sólo se ve afectada la compensación energética adecuada, sino que también puede haber un exceso de AGNE liberados. En ambos casos se pueden causar disturbios metabólicos, tales como diabetes tipo 2 o el llamado síndrome metabólico X (4).

La lipólisis está bajo control nervioso y hormonal con la acción concertada de numerosas proteínas (Fig. 1) que implican notablemente a la lipasa sensible a hormona (LSH). La norepinefrina y la epinefrina (catecolaminas) son las sustancias responsables de la estimulación del

metabolismo de grasas, vía tres subtipos de receptores β -adrenérgicos (5). Los eventos metabólicos están conectados principalmente con el incremento en los niveles de AMPc (nucleótido cíclico 3'- 5' monofosfato de adenosina), activación de la proteína cinasa A (PKA) y la fosforilación activa tanto de la LSH como de la perilipina A, siendo la LSH la de mayor influencia en la regulación de la lipólisis estimulada por receptores adrenérgicos.

La LSH (EC 3.1.1.3.) es una hidrolasa de serina de plegamiento α/β , con tres isoformas de pesos moleculares entre 84 y 130 kDa, los estudios de análisis de secuencia y modelado molecular proponen una estructura multi-dominio. La porción N-terminal comprende un dominio estable de aproximadamente 300 residuos de aminoácidos, los cuales participan directamente en la regulación de la LSH por las vías de interacciones proteína-proteína y proteínas-lípido (6). La sección C-terminal de la proteína comprende dos dominios distintos, uno que contiene la triada catalítica y otro que constituye una asa regulatoria, ya que contiene múltiples sitios de fosforilación.

La LSH tiene varias características bioquímicas y funcionales en común con otras lipasas, por ejemplo, la función de hidrolizar TAG, su especificidad, acoplamiento en dímeros, además de compartir cierta homología estructural muy conocida en las lipasas y esterasas que es el consenso GXSXG característico de la triada catalítica. Asimismo, las lipasas despliegan su máxima actividad en una interfase agua-lípido, debido a su polaridad contrastante con sus sustratos, los lípidos neutros. Esto resulta igualmente cierto para la LSH, para la cual una translocación de la enzima al depósito de lípidos está involucrada en el mecanismo estimulado por lipólisis dentro de los adipocitos. Por lo tanto, la

disponibilidad de sustrato es un evento fundamental durante la lipólisis. Esto fortalece el concepto de que la LSH trabaja en la interfase citosol (agua)-depósito de TAG (lípidos neutros), donde solo pequeñas cantidades de sustrato están accesibles (7).

Las perilipinas, proteínas que pertenecen a una familia de fosfoproteínas, son específicas de los adipocitos y recubren la superficie de las gotas de lípidos actuando como guardianes y controlando los procesos de almacenamiento y liberación de TAG. De las tres diferentes isoformas de perilipinas, la perilipina A es la más abundante en los adipocitos. Tiene tres regiones de 20 residuos de aminoácidos con carácter hidrofóbico moderado y cinco dominios de 10-11 aminoácidos con estructura β -plegada, con características anfipáticas y que han sido consideradas como las regiones responsables de la fuerte unión de perilipinas a las gotas lipídicas.

La función de las perilipinas es la de prevenir la lipólisis en condiciones basales (cuando el cuerpo está recién alimentado) ya que se fosforila en niveles mínimos impidiendo el acceso de las lipasas citosólicas a los TAG almacenados.

Estudios recientes sugieren que la estimulación de la lipólisis por las catecolaminas se debe a que la fosforilación de perilipinas dependiente de PKA, en seis residuos de serina (sitios de consenso PKA), refleja cambios conformacionales en las perilipinas que exponen los depósitos de lípidos neutros, facilitando el desplazamiento de la LSH a las gotitas de lípido (4).

Además de las perilipinas, existen unas proteínas citosólicas llamadas proteínas que enlazan lípidos en adipocito (ALBP). Las ALBP son proteínas intracelulares de bajo peso molecular, que forman complejos con ácidos grasos, retinoides y otros ligandos hidrofóbicos. Se expresan altamente en tejido adiposo e

interactúan con la región N-terminal de la LSH, evitando la acumulación de AGNE durante la lipólisis (8).

Durante mucho tiempo, las catecolaminas liberadas bajo la activación del sistema nervioso central (SNC) se han considerado como los principales agentes en el control de la movilización de lípidos del tejido adiposo en humanos, a través de la regulación de lipólisis celular vía interacción entre los receptores $\beta_{1,2}$ -adrenérgicos e inhibición del receptor α_{2A} -adrenérgico. Sin embargo, el grupo de Sengenès (9), ha demostrado mediante experimentos *in vitro* e *in vivo*, que los péptidos natriuréticos (NP) tienen un potente estímulo sobre la lipólisis en tejido adiposo.

Los NP son una familia de hormonas peptídicas que consta del factor natriurético auricular (ANP), el factor natriurético cerebral (BNP) y los factores natriuréticos del tipo C (CNP), que regulan algunos procesos biológicos tales como la natriuresis, la diuresis, la presión sanguínea, así como la liberación de renina y aldosterona por efectos directos sobre los riñones, las glándulas suprarrenales y el sistema vascular (10). Los ANP y BNP son sintetizados en el corazón de mamíferos como preprohormonas, convertidos a prohormonas, las cuales son la fuente principal de almacenamiento y finalmente liberados al plasma en respuesta a una distensión de la aurícula (11). Los CNP se expresan en el SNC y en las células endoteliales.

La secuencia de aminoácidos de los NP comprende de 28-32 aminoácidos, con un puente disulfuro el cual le permite enlazarse con los receptores de los péptidos natriuréticos (NPR). Recientemente se ha demostrado que, además de los efectos renales, adrenales y vasculares, los NP también afectan el metabolismo de los adipocitos. El orden relativo en potencia lipolítica de los miembros de la familia de los NP es ANP>BNP>CNP.

La actividad lipolítica de los NP es mediada por sus receptores específicos con actividad de guanilil ciclase (GC), localizados en la membrana plasmática de los adipositos. Existen tres tipos de receptores, los llamados NPR-A y NPR-B (anteriormente conocidos como GC-A y GC-B) que activan la lipólisis, mientras que el receptor de depuración o receptor NPR-C, al carecer de actividad de GC intrínseca, no participa en la regulación de la lipólisis. El GMPC (nucleótido cíclico 3',5'-monofosfato de guanosina) producido, después de la activación de los receptores acoplados a GC, tiene múltiples efectores dentro de la célula, que incluye la familia de la proteína cinasa G (PKG), las fosfodiesterasas dependientes de GMPC, los canales bloqueados por GMPC y en algunos casos, la proteína cinasa A dependiente de AMPc. El GMPC activa a la PKG-1 que a su vez fosforila a la LSH y por consecuencia estimula la lipólisis. Los NP se han considerado de potencia similar a las catecolaminas, ya que su acción es independiente de la inhibición lipolítica causada por PDE-3B (10).

VÍA ANTI-LIPOLÍTICA

La insulina, hormona pancreática formada por 51 residuos de aminoácidos, es la encargada de estimular la transformación de glucosa en sangre en dos formas de almacenamiento: glucógeno en el tejido muscular e hígado y los TAG en el tejido adiposo. La insulina actúa como inhibidor fisiológico de la lipólisis inducida por catecolaminas, ya que después de la estimulación del receptor de insulina (IRS-1/2) y la fosfatidilinositol-3 cinasa (PI3-K), se activa la PKB que fosforila a la fosfodiesterasa-3B (PDE-3B) produciendo la hidrólisis del AMPc. La reducción de los niveles de AMPc y la actividad de la PKB que acompañan

la activación de la PDE-3B resultan en la desfosforilación neta y la disminución de la actividad de la LSH, llevando al decremento de la hidrólisis de los TAG almacenados (12).

OTROS MECANISMOS DE REGULACIÓN DE LA LIPOLÍSIS

Se han descrito otros mecanismos de regulación de la lipólisis en adipocitos humanos, uno de ellos es el que corresponde al óxido nítrico (NO). El NO es un radical libre relativamente estable, sintetizado en la mitocondria a partir de oxígeno molecular y del nitrógeno del grupo guanidino de la arginina, en una reacción catalizada por la NO sintetasa (1). En el tejido adiposo, el NO es producido enzimáticamente por las isoformas de sintetasa de NO (NOS) II y III. Guadiot y col. (13) probaron que los adipocitos requieren de producción de NO endógeno para su actividad lipolítica y la inhibición de la NOS para modular la lipólisis.

El NO actúa cerca de su lugar de liberación y puede existir en diferentes formas en el cuerpo (NO^+ , NO^\bullet y NO^-). Se sabe que las formas donadoras NO^+ , como los nitrosotioles, incrementan el nivel basal de lipólisis debido a que la estimulan vía GMPC independiente, afectando la señalización β -adrenérgica río arriba de la adenilato ciclase (AC). Por otra parte, el NO inhibe de manera dosis-dependiente, el estímulo de la lipólisis por agonistas β -adrenérgicos o por la estimulación de la AC. Esto implica la disminución de los niveles de AMPc (14).

Por otro lado, la interleucina 6 (IL-6), que es una citocina pluripotente secretada en varios tipos de células incluyendo el tejido adiposo, afecta directamente al metabolismo de adipocitos mediante una disminución de la actividad de la lipoproteína lipasa

(LPL), enzima que regula la entrada de TAG circulantes a los adipocitos (15).

Otra molécula reguladora de importancia es la leptina, una proteína de 167 residuos de aminoácidos segregada por el tejido adiposo, que regula el apetito y el gasto energético para mantener la masa corporal aproximadamente constante. La producción y liberación de leptina aumenta con el número y el tamaño de los adipocitos (1).

CONCLUSIONES

Los adipocitos contienen la mayor fuente de reserva de energía almacenada en el cuerpo en forma de triacilgliceroles. El uso de estos depósitos está regulado en respuesta a variaciones de demanda de energía en el cuerpo. El mecanismo mediador de la hidrólisis de los triacilgliceroles más conocido es la vía regulada por el AMPc. Este implica el acoplamiento de receptores de hormona en la membrana plasmática a una familia de proteínas G, enlazadas a GTP que estimulan la AC produciendo AMPc, lo que lleva a la activación de la PKA que fosforila tanto a perilipinas como LSH para catalizar la hidrólisis de triacilgliceroles.

Recientemente se han descrito nuevas vías de transducción de señales que regulan la movilización de lípidos en adipocitos, tal es el caso de los NP dependientes de PKC y PKG. Sin embargo, es necesario un estudio más amplio de la interacción de los diferentes mecanismos de señalización, para entender completamente la regulación de la lipólisis.

Agradecimientos. El presente trabajo se realizó como parte del curso de Transducción de Señales coordinado por la Dra. M. Eugenia Torres Márquez.

REFERENCIAS

1. Nelson DL, Cox MM (2000) Lehninger Principios de Bioquímica. Ediciones Omega. Tercera Edición, Barcelona, España, p 1152.
2. Jenkins-Kruchten AE, Bennaars-Eiden A, Ross JR, Jun-Shen W, Kraemer FB, Bernlohr DA (2003) Fatty Acid-binding protein-Hormone-sensitive Lipase Interaction. Fatty acid dependence on binding. *J Biol Chem* 278: 47636-47643.
3. Stich V, Berlan M (2004) Physiological regulation of NEFA availability: lipolysis pathway. *Proc Nutr Soc* 63:369-374.
4. Londos C, Brasaemle DL, Schultz CJ, Adler-Wailes DC, Levin DM, Kimmel AR, Rondinone CM (1999) On the control of lipolysis in adipocytes. *Ann N Y Acad Sci* 18:155-168.
5. Tavernier G, Jiménez M, Giacobino JP, Hulo N, Lafontan M, Muzzin P, Langin D (2005) Norepinephrine induces lipolysis in beta1/beta2/beta3-adrenoceptor knockout mice. *Mol Pharmacol*. 68:793-799.
6. Yeaman SJ (2004) Hormone-sensitive lipase - new roles for an old enzyme. (Review). *Biochem J* 379:11-22.
7. Londos C, Brasaemle DL, Schultz CJ, Segrest JP, Kimmel AR (1999) Perilipins, ADRP, And Other Proteins That Associate With Intracellular Neutral Lipid Droplets In Animal Cell. *Semin Cell Dev Biol* 10:51-58.
8. Bernlohr DA, Simpson MA, Vogel Hertzel A, Banaszak LJ (1997) Intracellular lipid-binding proteins and their genes. *Annu Rev Nutr* 17:277-303.
9. Sengenès C, Bouloumié A, Hauner H, Berlan M, Busse R, Lafontan M, Galitzky J (2003) Involvement of a cGMP-dependent Pathway in the Natriuretic Peptide-mediated Hormone-sensitive Lipase Phosphorylation in Human Adipocytes. *J Biol Chem* 278:48617-48626.
10. Sengenès C, Berlan M, De Glisezinski I, Lafontan M, Galitzky J (2005) Les peptides natriurétiques. Une nouvelle voie de régulation de la lipolyse chez l'homme. *Médecine Sciences* 21: 61-65.
11. Bold AJ (1985) Atrial Natriuretic Factor: A Hormone Produced by the Heart. *Science*. 230:767-770.
12. Zhang J, Hupfeld CJ, Taylor SS, Olefsky JM, Tsien RY (2005) Insulin disrupts β -adrenergic signalling to protein kinase A in adipocytes. *Nature* 437:569-573.
13. Gaudiot N, Ribiére C, Jaubert AM, Giudicelli Y (2000) Endogenous nitric oxide is implicated in the regulation of lipolysis through antioxidant-related effect. *Am J Physiol Cell Physiol* 279:1603-1610.
14. Klatt P, Cacho J, Crespo MD, Herrera E, Ramos P (2000) Nitric Oxide inhibits isoproterenol-stimulated adipocyte lipolysis through oxidative inactivation of the β -agonist. *Biochem J*. 351:485-493.
15. Trujillo ME, Sullivan S, Harten I, Schneider SH, Greenberg AS, Fried SK (2004) Interleukin-6 regulates human adipose tissue lipid metabolism and leptin production in vitro. *J Clinical Endo Metab* 89:5577-5582.