

CUERPOS LIPÍDICOS: ORGANELOS METABÓLICAMENTE ACTIVOS*

^{1,2}Lucero Romero Aguilar, ¹Guadalupe Guerra Sánchez, ²Juan Pablo Pardo y
²Oscar I. Luqueño Bocardo

¹Escuela Nacional de Ciencias Biológicas-Instituto Politécnico Nacional, México;
²Facultad de Medicina-Universidad Nacional Autónoma de México, UNAM, México.
Correo E: lusromaguila@hotmail.com

RESUMEN

Los cuerpos lipídicos son organelos dinámicos conservados en los tres dominios de la vida, archaea, bacteria y eucarya, que participan en la homeostasis lipídica de las células. Desequilibrios en sus mecanismos regulatorios se han asociado a patologías como la diabetes tipo 2, la obesidad, las hiperlipidemias y la esteatosis hepática. En esta revisión se describe brevemente aspectos estructurales de estos organelos, su papel en el desarrollo de varias patologías y sus aplicaciones biotecnológicas.

ABSTRACT

Lipid droplets are dynamic organelles, conserved in the archaea, bacteria and eukarya domains, that participate in the lipidic homeostasis of the cells; however, an imbalance in its regulatory mechanisms promotes diseases such as type 2 diabetes, obesity, hyperlipidemia and hepatic steatosis. This review briefly describes the role of lipid droplets in the development of these human pathologies and their applications in biotechnology.

PALABRAS CLAVE:

Cuerpos lipídicos, adipocitos, obesidad y diabetes, lipodistrofia.

KEY WORDS:

Lipid droplets, adipocytes, obesity and diabetes, lipodystrophy.

INTRODUCCIÓN

Los cuerpos lipídicos o gotas lipídicas (LD, por sus siglas en inglés) son estructuras de almacenamiento de lípidos neutros que inicialmente se consideraron como depósitos inertes de estas moléculas. Sin embargo, en los últimos años se han clasificado como organelos citosólicos debido a su composición proteínica definida y a las funciones celulares específicas en las que participan: el balance del metabolismo lipídico y la homeostasis energética (1). En mamíferos, las alteraciones en la dinámica de los LD se ha relacionado con patologías como la diabetes tipo 2, la obesidad y la aterosclerosis. Por otro lado, la capacidad de almacenar triacilglicerol (TAG) en los LD es un proceso que se ha conservado en organismos como las bacterias, las levaduras, las plantas, los invertebrados y los mamíferos. La acumulación de LD en levaduras, algas y bacterias representa una ventaja biotecnológica, mientras que en los humanos podrían ser blancos terapéuticos.

GENERALIDADES DE LOS CUERPOS LIPÍDICOS

Los LD están formados por un centro hidrofóbico de lípidos neutros, principalmente triacilglicerol (TAG) y ésteres de esteroles, rodeados por una monocapa fosfolípida (Fig. 1). En las levaduras, la fosfatidilcolina representa el 60% del contenido de los fosfolípidos en la monocapa de los LD, aunque la composición de la monocapa puede variar de especie a especie. En los LD aislados de los fibroblastos, la esfingomielina es el fosfolípido más abundante (2). En la monocapa fosfolípida también se pueden encontrar numerosas proteínas de la familia de las perilipinas, lipasas, proteínas de tráfico de membranas y enzimas que participan en la síntesis de lípidos (1, 3, 4). Sin embargo, se desconoce el mecanismo por el cual las proteínas se asocian a los LD y su regulación.

Con excepción de algunas células, como los adipocitos, se ha observado que la variación en el contenido de proteínas de los LD afecta la velocidad

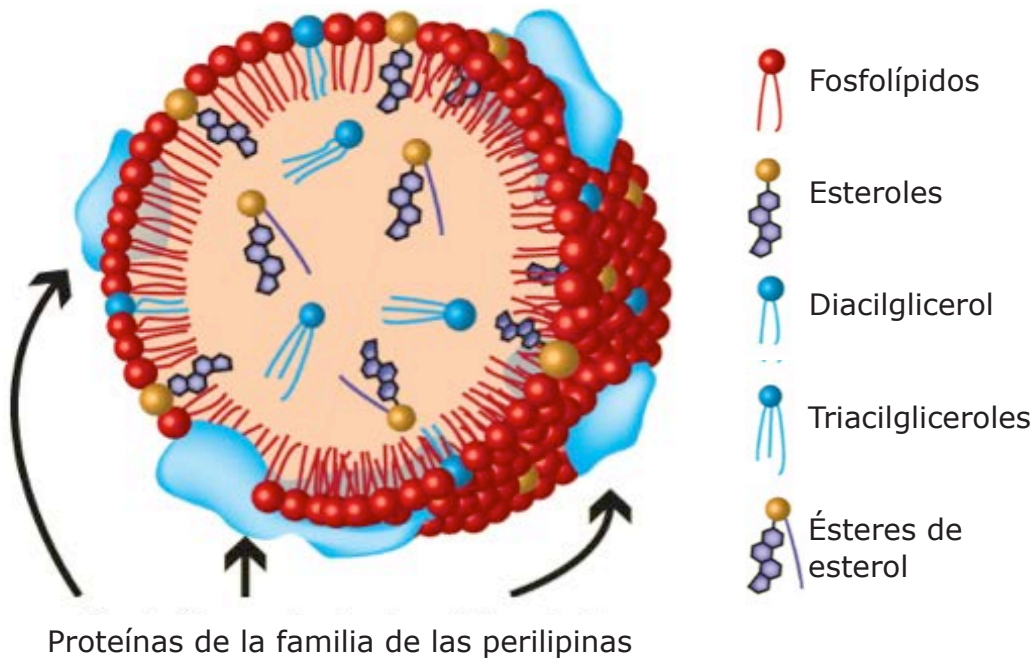


Figura 1. Estructura de los cuerpos lipídicos. El núcleo está formado por triacilglicerol y ésteres de esterol en levaduras o ésteres de colesterol en mamíferos. Este núcleo está delimitado por una monocapa de fosfolípidos. (Modificada de referencia 21).

de adquisición y degradación de los triacilglicerol, sugiriendo que una célula puede contener diversos tipos de LD con funciones especializadas (5). En las levaduras, los LD pueden tener un diámetro aproximado de 300 a 450 nm durante la fase logarítmica, mientras que en la fase estacionaria pueden alcanzar un diámetro de entre 1 μm a 2.5 μm (6,

7). Asimismo, el diámetro de los LD depende de los nutrientes disponibles en el medio de cultivo, por ejemplo, cuando la levadura *Ustilago maydis* se somete a inanición por nitrógeno, los LD llegan a medir hasta $1.12 \pm 0.3 \mu\text{m}$ de diámetro. En los adipocitos se han reportado LD de hasta 100 μm de diámetro (Fig. 2).

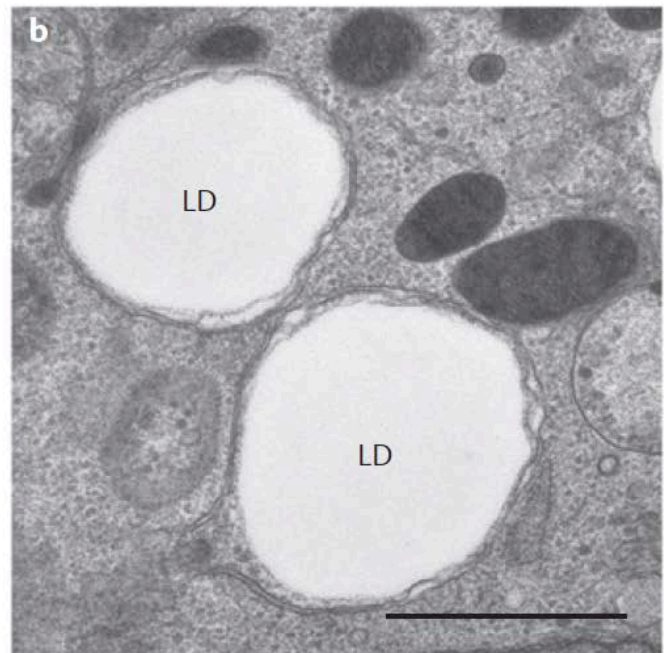
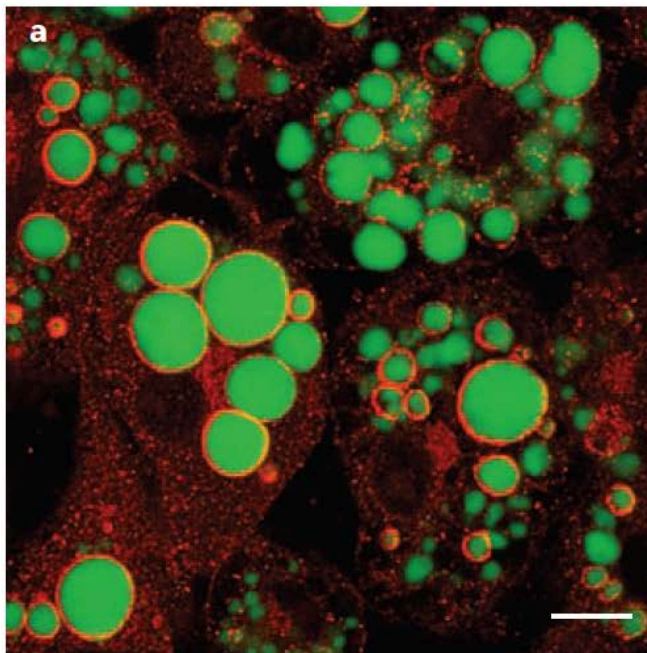


Figura 2. Cuerpos lipídicos de los adipocitos 3T3-L1. **a)** Durante la degradación de los lípidos neutros (verde) la membrana de los LD recluta a la proteína Rab (rojo). La barra representa una escala de 10 μm . **b)** Microscopía electrónica de adipocitos. Se muestra la complejidad de la interacción de las membranas de otros organelos con los LD. Escala de 1 μm . (Modificada de referencia 38).

BIOGÉNESIS Y REGULACIÓN DE LOS CUERPOS LIPÍDICOS

El retículo endoplasmático (RE) se clasifica en liso (REL) y rugoso (RER). Los dos tienen funciones vitales para la célula. En el RER se lleva a cabo la síntesis de proteínas cuyo destino es el espacio extracelular (secreción), la membrana plasmática o los lisosomas, entre otros, mientras que el REL participa en la síntesis de lípidos: triacilglicérol, glicerofosfolípido, esteroide, ceramida y derivados del colesterol. La hipótesis más prevalente para explicar la formación de los LD supone que los ésteres de lípidos se acumulan en forma globular entre las dos monocapas de la membrana del REL hasta que finalmente se liberan al citosol por gemación. Durante el proceso se acarrean fragmentos de la membrana del REL, lo cual explicaría la presencia de proteínas integrales de membrana que se encuentran en la superficie de los LD (Fig. 3) (8).

La estructura de los LD es semejante entre especies, así como las enzimas responsables de la síntesis y degradación de los lípidos, como la monoacilglicerol lipasa, que está conservada en bacterias y humanos (9). Sin embargo, las proteínas reguladoras de los LD no están necesariamente conservadas entre las especies. Los lípidos neutros presentes en el núcleo de los LD son hidrolizados por lipasas intracelulares, procesos llamados lipólisis, lo que induce la liberación de ácidos grasos y diacilglicerol, que se utilizan para la generación de energía y la síntesis de fosfolípidos de membrana, respectivamente. La interacción de las lipasas en la superficie de los LD con proteínas inhibitorias contribuye a modular la velocidad de la lipólisis (10). La primera de estas proteínas que se identificó en los cuerpos lipídicos de adipocitos y células esteroideogénicas fue la perilipina 1 (perilipina A en levaduras), perteneciente a la familia de las perilipinas. Esta proteína se ha encontrado en los LD de mamíferos, pero no está presente en todos los hongos. En los adipocitos la perilipina se regula por fosforilación: la proteína cinasa A (PKA) fosforila a la lipasa sensible a hormonas (HSL) y a la perilipina en respuesta a la estimulación de los receptores β -adrenérgicos por adrenalina y básicamente, la perilipina fosforilada permite la acción de la HSL sobre los LD; a mayor fosforilación, mayor acceso de la HSL fosforilada a los TAG en los LD. Posteriormente entran en acción la diacilglicerol lipasa y la monoacilglicerol lipasa que completan la hidrólisis de los TAG en glicerol y ácidos grasos (Fig. 4).

Otras proteínas relacionadas con la síntesis de TAG y la formación de los LD son la 1-acilglicerol-

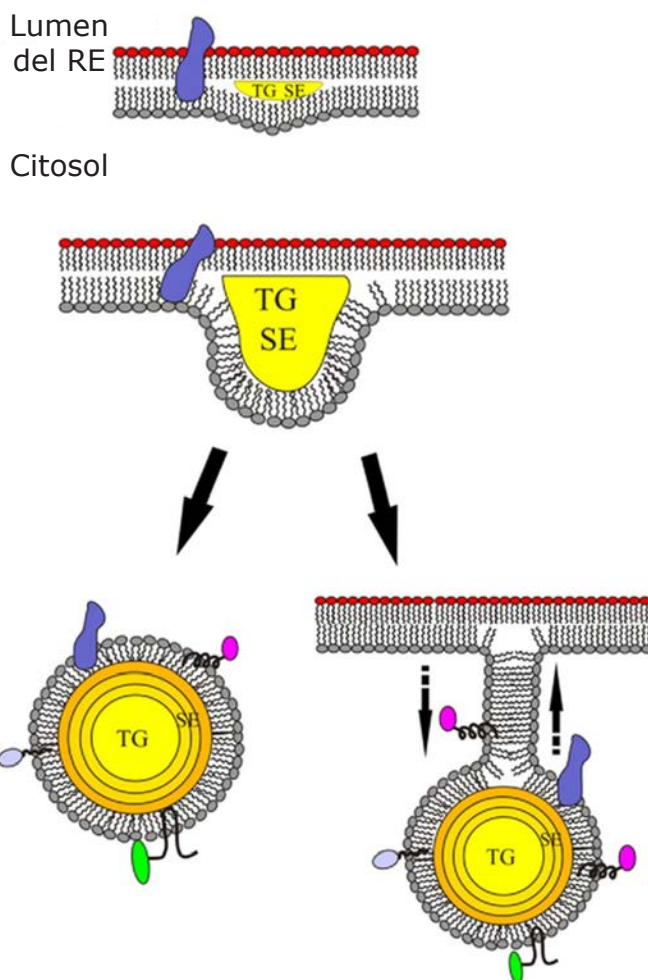


Figura 3. Modelo de la biosíntesis de cuerpos lipídicos. Los triacilglicérols (TG) se acumulan entre las dos capas de la membrana del retículo endoplasmático liso. Después de alcanzar un tamaño, los LD crecientes son escindidos de la membrana del retículo endoplasmático, llevando con ellos proteínas del REL. SE- ésteres de colesterol. (Modificada de referencia 8).

3-fosfato O-aciltransferasa 2 (AGPAT2) y lipina1 (LIPIN1). Ambas proteínas se encuentran en la superficie de los LD de mamíferos. La AGPAT2 cataliza la formación del ácido fosfatídico a partir del ácido lisofosfatídico y acil-CoA, mientras que la lipina 1 remueve el grupo fosfato del ácido fosfatídico para formar diacilglicerol, precursor de los triacilglicérols.

La seipina ("Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy 2, *BSCL2* gene") es una proteína integral de membrana que regula la diferenciación de adipocitos y la formación de LD en mamíferos. Además, participa en las uniones entre retículo endoplasmático y los LD (11). Esta proteína está conservada en humanos y levaduras; Fld1p o Sei1p es el homólogo de humanos en levadura (12).

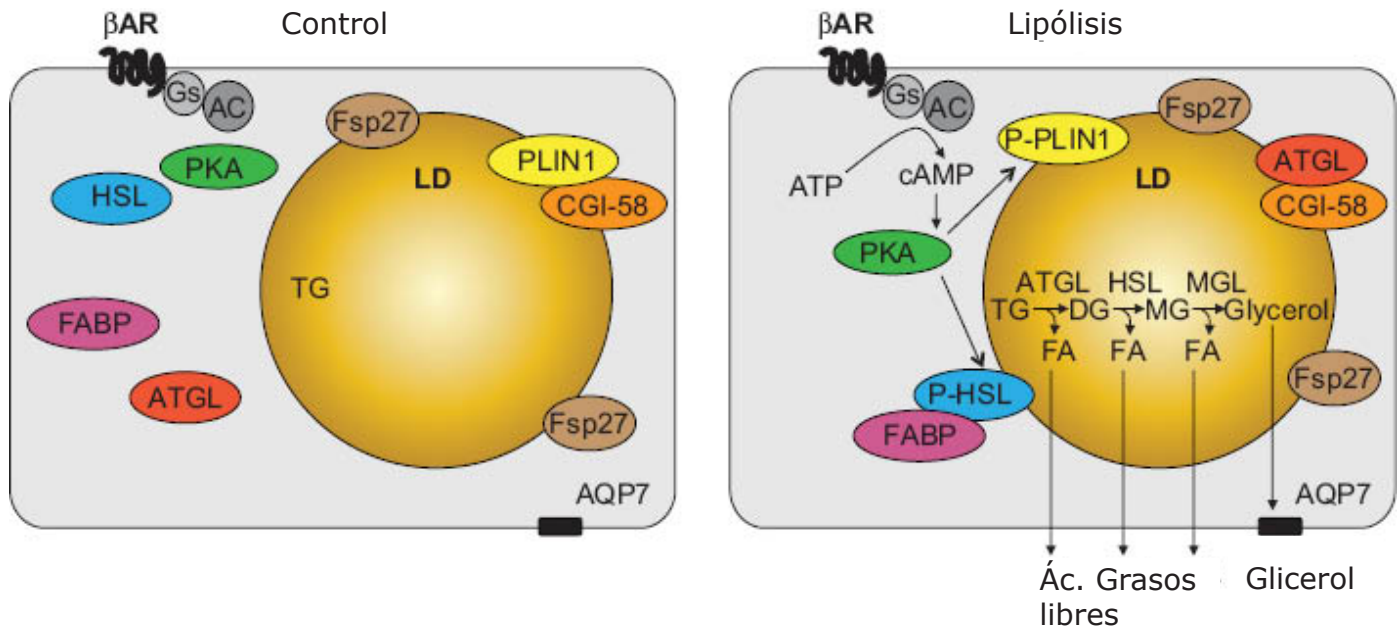


Figura 4. Mecanismo de la lipólisis en cuerpos lipídicos. La proteína cinasa A fosforila a la perilipina 1 y a la lipasa sensible a hormona en la superficie del LD. Con la fosforilación de la perilipina 1 se permite el acceso de la lipasa a los TAG de los LD y la consecuente degradación de los lípidos neutros del núcleo. HSL, lipasa sensible a hormona; PKA, proteína cinasa; P-PLIN1, perilipina; ATGL, lipasa de triacilglicerol; DG, diacilglicerol; MG, monoacilglicerol; MGL, monoacilglicerol lipasa; FA, ácido graso; AQP7, acuaporina 7; FABP, proteína de unión a ácidos grasos; Fsp27, proteína específica de grasa; CGI-58, gen comparativo de identificación 58; βAR, receptor adrenérgico de mamíferos; AC, adenilato ciclasa; Gs, subunidad de la proteína G heterotrimérica que activa a la vía dependiente de cAMP activando a la adenilato ciclasa (Modificada de referencia 39).

EL TEJIDO ADIPOSO

El tejido adiposo es un órgano altamente dinámico que tiene un papel importante en la regulación del equilibrio energético. Existen dos tipos de tejido adiposo: a) el pardo, responsable de una mayor producción de calor (termogénesis) en mamíferos durante su adaptación a condiciones ambientales de baja temperatura, por ejemplo, el oso pardo durante la hibernación, la ballena azul y ratones y b) el tejido adiposo blanco. Ambos tejidos tienen la característica de acumular lípidos dentro de los LD. El tejido adiposo pardo está altamente vascularizado e innervado y posee múltiples LD, un gran número de mitocondrias -lo que le da su coloración-, una alta tasa de oxidación de ácidos grasos y de absorción de glucosa. El contenido de múltiples y pequeños LD (20 μm) facilita la acción de las lipasas sobre éstos, y permite la liberación rápida de los ácidos grasos almacenados y su oxidación a través de la β-oxidación en la mitocondria y producción de calor debido a la presencia de la proteína desacoplante (UCP) en la membrana interna mitocondrial. En contraste, la función principal del tejido adiposo blanco, al contener un sólo LD (100 μm), es la de almacenar energía en forma de triacilglicerol (13, 14). La

participación del tejido adiposo blanco en la regulación del metabolismo de lípidos y de la glucosa es fundamental y se lleva a cabo a través de la liberación de hormonas como la leptina, la resistina y la adiponectina, entre otras. Sin embargo, cuando la capacidad de almacenamiento del tejido adiposo blanco se sobrepasa (obesidad), los ácidos grasos se dirigen a los tejidos periféricos, iniciándose la acumulación ectópica de lípidos en el músculo esquelético, corazón e hígado. El exceso de lípidos bioactivos como el diacilglicerol y los ácidos grasos libres pueden ser causantes de lipotoxicidad al interferir con vías de señalización y promover la resistencia a leptina, que a su vez está relacionada con la resistencia a insulina en el músculo esquelético y tejido hepático (15).

El tejido adiposo pardo ha cobrado relevancia a partir de la observación de su presencia en adultos. Previamente se creía que era exclusivo de los neonatos. Las propiedades del tejido adiposo pardo se han explorado como alternativa terapéutica para combatir el desarrollo de la obesidad y la diabetes tipo 2 (16). El enfoque consiste en exponer a los adipocitos blancos a bajas temperaturas (4 °C), lo que promueve la aparición de la UCP en las mitocondrias de los adipocitos blancos; como se mencionó, esta proteína es característica de los adi-

pocitos pardos. Con este tratamiento, el adipocito blanco gana un color café claro, surgiendo así un tercer tipo de adipocito, nombrado adipocito beige. Comparado con los adipocitos blancos, se sabe que los adipocitos pardos tienen una mayor expresión de proteínas relacionadas con el metabolismo de los LD, debido a que son células con un contenido numeroso de estos organelos. Al comparar la expresión de proteínas en ratones, se encontró que los adipocitos blancos subcutáneos, de la gonada, del mesenterio y los adipocitos pardos comparten la expresión de los genes *Plin4* (Perilipina 4), *Cidec* y *Cav1* (Caveolina-1). Sin embargo, la expresión de *Plin5* (Perilipina5) y *Cidea* (Cell Death-Inducing DFFA-Like Effector A) se encuentra más elevada en los adipocitos pardos, por lo que estos se consideran marcadores de este tejido. CIDEA es una proteína multifuncional relacionada con la apoptosis, la regulación transcripcional y el crecimiento de los LD. CIDEA y CIDEA inducen la transferencia de lípidos entre los LD y ambas proteínas son responsables de la formación de LD grandes en ambos tipos de adipocitos. La mayor expresión de *Cidea* en el adipocito pardo sugiere un papel diferente al de *Cidec* en el metabolismo de los LD, el cual participa en la fusión de estos organelos (13).

PATOLOGÍAS HUMANAS ASOCIADAS A CUERPOS LIPÍDICOS

La acumulación de los LD es un indicador de obesidad, diabetes tipo 2, esteatosis hepática o hígado graso, aterosclerosis y desórdenes metabólicos como la lipodistrofia congénita generalizada o parcial. En el 50% de los casos de lipodistrofia en los humanos, la mutación en uno de los alelos de la *AGPAT2* resulta en una disminución en las concentraciones de triacilglicerol, así como de los intermediarios de la síntesis de los lípidos. Es importante mencionar que la lipina 1 sólo se ha asociado a la lipodistrofia en ratas, no en humanos, y que las mutaciones en el gen de la lipina 1 causa incrementos en los valores de los ácidos fosfatídico y lisofosfatídico en el tejido adiposo. Mutaciones en el gen que codifica para la seipina se han asociado con la pérdida del tejido adiposo, severa resistencia a la insulina, hipertriacilgliceridemia e hígado graso (lipodistrofia hereditaria) (17). Además, provocan una acumulación de intermediarios de la síntesis de lípidos, específicamente del ácido fosfatídico, de ácidos grasos de cadena media y larga (C12:0, C14:0, C16:0) y del contenido de lípidos neutros, un aumento en la formación de agrupaciones de LD y de su fusión, resultando LD grandes. También se altera el perfil fosfolipídico de las membranas celulares. El incremento de

lípidos neutros en células con una seipina normal se regula a través de la formación de más LD y no por la formación de agrupaciones o incremento del tamaño de LD (18).

La caquexia es un síndrome metabólico complejo, común en pacientes con cáncer gastrointestinal, de pulmón y de próstata. Se caracteriza por una lipólisis activa que resulta en una pérdida dramática del tejido adiposo, atrofia del músculo esquelético y un contenido de glicerol y ácidos grasos elevados en la sangre. Debido a que se ha encontrado a la triacilglicerol lipasa (*pnpla2*, también conocida como *atgl*) como la enzima mediadora de la lipólisis en la caquexia, y no a la lipasa sensible a hormona (HSL), el síndrome se ha relacionado con los cuerpos lipídicos. Es posible que las células tumorales activen a la *atgl* a través de la secreción de mediadores lipolíticos como la zinc- α -2 glicoproteína (AZGP1), y de mediadores de la respuesta inflamatoria, como el factor de necrosis tumoral (TNF- α) o la interleucina 1 (19).

Los factores genéticos o los mecanismos asociados a la acumulación excesiva de los triacilglicerol en el tejido adiposo no se han elucidado, pero se ha reportado que proteínas como la FSP27/CIDEA ("Fat Specific Protein 27 kDa/Cell death-Inducing DNA fragmentation factor-like Effector C") y la perilipina1 están asociadas a la formación de un solo LD que caracteriza a estas células. La FSP27/CIDEA podría participar en el desarrollo del síndrome metabólico, promoviendo un almacenamiento excesivo de triacilglicerol en los adipocitos (5). La perilipina1, localizada en la superficie de los cuerpos lipídicos, regularía la lipólisis. La estimulación de la lipólisis se asocia a la activación de la perilipina1 que regula el acceso de la lipasa a los TAGs de los cuerpos lipídicos (Fig. 4).

En la obesidad hay un metabolismo alterado, que incrementa el riesgo de padecer diabetes tipo 2, esteatosis hepática y enfermedad coronaria por aterosclerosis. En las arterias, los ésteres de colesterol se almacenan principalmente en los cuerpos lipídicos de las células espumosas (macrófagos), las cuales se caracterizan por la presencia de lipoproteínas de baja densidad oxidadas (LDL). Cuando estas lipoproteínas son hidrolizadas, liberan colesterol, el cual es re-esterificado por la acil-CoA colesterol aciltransferasa (ACAT) de los macrófagos a éster de colesterol para almacenarlo en los cuerpos lipídicos (6, 17, 20).

Los LD también son importantes en la infección por patógenos. Durante la infección de las células por *Mycobacterium tuberculosis* ocurre la formación de un granuloma específico caracterizado por un alto contenido de lípidos almacenados dentro de los LD y que se incrementan con la progresión de

Tabla 1
PROTEÍNAS IDENTIFICADAS EN AISLADOS DE CUERPOS LIPÍDICOS Y EN LIPOPROTEÍNAS.

Proteína	Localización	Tipo celular
Perlípina 4	LD	CHO K2, humanos
Perlípina 3	LD	Adipocitos humanos
Perlípina 2		CHO K2 Adipocitos humanos
Escualeno epoxidasa	LD/RE	Levadura
1- acil- <i>sn</i>- glicerol-3-fosfato acil-transferasa	LD	Levadura
Transportador de ácidos grasos y sintasa de ácidos grasos de cadena larga	RE/LD/MP	Levadura
Esterol éster hidrolasa	LD	Levadura
Lanosterol sintasa	LD/ RE/ MP	Levadura
Perlípina A	LD	Levadura
Acetil-CoA carboxilasa	LD	Levadura
Triacilglicerol lipasa	LD	Levadura
Alcohol deshidrogenasa	LD	Levadura
Lipoproteínas		
ApoAs, ApoCs	HDL	Humano
ApoB100	LDL	Humano
ApoB100, ApoCII y ApoE	VLDL	Humano
ApoB100, ApoE	IDL	
ApoAI, ApoB48, ApoCI,II,III, ApoE	Quilomicrones	

RE. Retículo endoplasmático;
MP. Membrana plasmática;

LD. Cuerpos lipídicos;
CHO-K2. "Chinese Hamster Ovary Cell".

la tuberculosis (21, 22). Asimismo, la virulencia de *Mycobacterium leprae* depende de la energía acumulada en los LD en forma de TAG (23). En las células infectadas por el virus del dengue la cantidad de LD se incrementa y la inhibición farmacológica de la síntesis de estos LD reduce la replicación del virus. En macrófagos de corazón la formación de LD se incrementa cuando éstos son infectados con *Trypanosoma cruzi*. Asimismo los LD son importantes en la respuesta inmunológica, por ejemplo, los LD participan en el control de la síntesis y secreción de mediadores inflamatorios (8).

LAS LIPOPROTEÍNAS Y LOS CUERPOS LIPÍDICOS TIENEN FUNCIONES DIFERENTES

En el ser humano, los lípidos son transportados por el sistema de las lipoproteínas, el cual está integrado por: los quilomicrones, las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y las lipoproteínas de alta densidad (HDL), que se diferencian entre ellas por su densidad y composición de proteínas y lípidos (Tabla 1). Sin embargo, estructuralmente son similares a los LD en el sentido de que están formadas de

Tabla 2
EL PERFIL LIPÍDICO DE DIFERENTE LEVADURAS.

	(%) de ácidos grasos de células cultivadas en limitación de nitrógeno (24 h)			
Levadura	C16:0	C18:1	C18:2	Referencias
<i>Debaryomyces etchellsii</i>	18.4±0.1	38.8±0.2	27.3±0.3	30
<i>Cryptococcus sp.SM5S05</i>	22.5-23	56.7-57.5	6.9-7.7	31
<i>Picchia pastoris</i>	12	40	22	32
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	12	40	No reportado	33
<i>Rhodotorula toruloides CBS14</i>	21.6 ± 0.2	50.0 ± 0.4	11.0 ± 0.4	34
<i>Rhodotorula gracilis</i>	21.8	56.1	5.1	35
<i>Yarrowia lipolytica</i>				36
En YPD	22.1	52.5	11.5	
Medio adicionado con ácido oleico	4.1	77.0	6.6	

YPD. "Yeast extract Peptone Dextrose", por sus siglas en inglés.

un núcleo hidrofóbico de lípidos neutros que está limitado por una monocapa fosfolipídica, aunque se diferencian en función y composición proteínica. La función primordial de las lipoproteínas es llevar los lípidos a través del organismo y tienen diámetros desde 500 nm en el caso de los quilomicrones hasta de 20 nm para los HDL. Además, en su monocapa se encuentran apolipoproteínas específicas que se clasifican de acuerdo con el sistema ABC, cuya función es la de interactuar con diferentes receptores, enzimas o dar estabilidad al complejo macromolecular. En conclusión los cuerpos lipídicos y las lipoproteínas son estructuras lipídicas similares pero con funciones diferentes.

LIPASAS

Además de las lipasas descritas anteriormente (lipasa sensible a hormonas, diacilglicerol lipasa y monoacilglicerol lipasa), existen otras con funciones diferentes. Para la digestión de las grasas de la dieta, el páncreas secreta una lipasa que actúa sobre las micelas que contienen TAG y ácidos biliares (24).

Otra lipasa que participa en la digestión de lípidos es la lipasa lisosomal o lipasa A, responsable de la hidrólisis de los ésteres de colesterol y los TAG de las lipoproteínas absorbidas por endocitosis mediada por receptores. Mutaciones en el gen LIPA, que codifica para la proteína lipasa A, se asocian

a la enfermedad de Wolman, que se caracteriza por la acumulación de lípidos en la mayoría de los tejidos. También pueden producir la enfermedad por almacenamiento de ésteres de colesterol en el hígado, bazo y macrófagos ("CESD, Cholesteryl Ester Storage Disease"), por sus siglas en inglés (25). La lipasa endotelial se sintetiza en las células endoteliales, donde actúa como fosfolipasa A1, selectiva por el ácido fosfatídico. Está relacionada con la degradación de las HDL y la asimilación del colesterol por las células. La presencia de citosinas inflamatorias, del factor de necrosis tumoral (TNF- α) y la interleucina 1 β (IL-1 β) incrementan la producción de la lipasa endotelial. Mientras que al suprimir la lipasa endotelial se disminuye la expresión de las citosinas inflamatorias, sugiriendo una participación importante en la formación de la placa aterosclerótica. La eliminación de la lipasa endotelial también influye sobre la composición lipídica de los macrófagos THP-1 (26, 27).

OTRAS APLICACIONES DE LOS CUERPO LIPÍDICOS

Los LD son importantes en áreas científicas como la agricultura, donde existe el interés de encontrar una forma de alterar la composición de los ácidos grasos con el propósito de aumentar los niveles de producción de aceites de granos, y para la generación de biocombustibles a partir de ácidos grasos

Tabla 3
INFLUENCIA DE LA ESTRUCTURA DE LOS ÁCIDOS GRASOS EN LOS PARÁMETROS DE RENDIMIENTO DE BIOCOMBUSTIBLE (37).

	Índice de cetano (calidad de ignición: mayor es mejor)	Punto de fusión (menor es mejor)	Estabilidad a la oxidación (mayor estabilidad es mejor)	Viscosidad cinemática (menor es mejor)	Calor de combustión
Longitud de la cadena	Larga es mejor	Corta es mejor	NR	Corto es mejor	Largo es mejor
Grado de saturación	Saturada es mejor	Insaturada es mejor	Saturado es mejor	Insaturado es mejor	NR
Ramificaciones	NR	Ramificado es mejor	NR	NR	NR

NR. No es relevante

insaturados (Tabla 2). Hoy en día las levaduras son organismos en los cuales la producción de ácidos grasos se ha investigado con mayor profundidad (Tabla 3). La principal condición nutricional que resulta en la acumulación de cuerpos lipídicos y a su vez en ácidos grasos de diferentes características, es la inanición por nitrógeno en presencia de una buena fuente de carbón, como la glucosa (Tabla 3). Las limitaciones de fosfato o azufre en el medio de cultivo también resultan en la acumulación de cuerpos lipídicos (28, 29).

CONCLUSIÓN

Los LD son organelos activos ligados a aplicaciones biotecnológicas y con funciones biológicas y que se asocian a varias patologías humanas. Si bien se tiene un conocimiento amplio sobre la formación, la estructura, la composición lipídica y las funciones de los LD en levaduras y mamíferos, aún quedan aspectos por explorar, por ejemplo, las diferencias moleculares entre los LD de un

mismo organismo o de diferentes organismos y la función de cada uno de los tipos de LD. También hay que profundizar en la importancia de las interacciones de los LD con otros organelos, como las mitocondrias, las vacuolas, el retículo endoplasmático, los peroxisomas en levaduras y el fagosoma en mamíferos. Asimismo, el papel que tienen los LD en la infección del ser humano por patógenos y el uso potencial en la biotecnología. Una mejor comprensión de la biología y las funciones de los LD en las células podría permitir el desarrollo de terapias alternativas dirigidas a patologías con gran impacto socio-económico, como la diabetes, el síndrome metabólico y el cáncer.

AGRADECIMIENTOS

L.R.A. Becaria para estudios de posgrado donativo CONACyT No.237219.
Secretaría de Investigación y posgrado del IPN donativo No.20150761; donativo PAPIIT, UNAM No. IN209614 y donativo CONACyT 254904.



REFERENCIAS

1. Singh R, Cuervo AM (2012) Lipophagy: connecting autophagy and lipid metabolism. Int J Cell Biol 2012:282041.

2. Penno A, Hackenbroich G, Thiele C (2013) Phospholipids and lipid droplets. Biochim Biophys Acta 1831:589-594.

3. Brown DA (2001) Lipid droplets: proteins floating on a pool of fat. Curr Biol 11:R446-449.

4. Bartz R, Li WH, Venables B, Zehmer JK, Roth MR, et al. (2007) Lipidomics reveals that adiposomes store ether lipids and mediate phospholipid traffic. Journal of Lipid Research 48:837-847.

5. Puri V, Czech MP (2008) Lipid droplets: FSP27 knockout enhances their sizzle. *J Clin Invest* 118:2693-2696.
6. Kohlwein SD, Veenhuis M, van der Klei IJ (2013) Lipid droplets and peroxisomes: key players in cellular lipid homeostasis or a matter of fat--store 'em up or burn 'em down. *Genetics* 193:1-50.
7. Athenstaedt K, Daum G (2006) The life cycle of neutral lipids: synthesis, storage and degradation. *Cell Mol Life Sci* 63:1355-1369.
8. Koch B, Schmidt C, Daum G (2014) Storage lipids of yeasts: a survey of nonpolar lipid metabolism in *Saccharomyces cerevisiae*, *Pichia pastoris*, and *Yarrowia lipolytica*. *FEMS Microbiol Rev* 38:892-915.
9. Murphy DJ (2012) The dynamic roles of intracellular lipid droplets: from archaea to mammals. *Protoplasma* 249:541-585.
10. Kurat CF, Natter K, Petschnigg J, Wolinski H, Scheuringer K, et al. (2006) Obese yeast: triglyceride lipolysis is functionally conserved from mammals to yeast. *J Biol Chem* 281:491-500.
11. Wolinski H, Kolb D, Hermann S, Koning RI, Kohlwein SD (2011) A role for seipin in lipid droplet dynamics and inheritance in yeast. *Journal of Cell Science* 124:3894-3904.
12. Fei WH, Du XM, Yang HY (2011) Seipin, adipogenesis and lipid droplets. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 22:204-210.
13. Barneda D, Frontini A, Cinti S, Christian M (2013) Dynamic changes in lipid droplet-associated proteins in the "browning" of white adipose tissues. *Biochim Biophys Acta* 1831:924-933.
14. Verma SK, Nagashima K, Yaligar J, Michael N, Lee SS, et al. (2017) Differentiating brown and white adipose tissues by high-resolution diffusion NMR spectroscopy. *J Lipid Res* 58:289-298.
15. Nagao K, Yanagita T (2008) Bioactive lipids in metabolic syndrome. *Progress in Lipid Research* 47:127-146.
16. Yu J, Zhang S, Cui L, Wang W, Na H, et al. (2015) Lipid droplet remodeling and interaction with mitochondria in mouse brown adipose tissue during cold treatment. *Biochim Biophys Acta* 1853:918-928.
17. Krahmer N, Farese RV, Walther TC (2013) Balancing the fat: lipid droplets and human disease. *Embo Molecular Medicine* 5:973-983.
18. Fei W, Shui G, Gaeta B, Du X, Kuerschner L, et al. (2008) Fld1p, a functional homologue of human seipin, regulates the size of lipid droplets in yeast. *J Cell Biol* 180:473-482.
19. Shimomura I, Hammer RE, Ikemoto S, Brown MS, Goldstein JL (1999) Leptin reverses insulin resistance and diabetes mellitus in mice with congenital lipodystrophy. *Nature* 401:73-76.
20. Gross DA, Silver DL (2014) Cytosolic lipid droplets: from mechanisms of fat storage to disease. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 49:304-326.
21. Guo Y, Cordes KR, Farese RV, Walther TC (2009) Lipid droplets at a glance. *Journal of Cell Science* 122:749-752.
22. Walther TC, Farese RV (2009) The life of lipid droplets. *Biochimica Et Biophysica Acta-Molecular and Cell Biology of Lipids* 1791:459-466.
23. Elamin AA, Stehr M, Singh M (2012) Lipid Droplets and Mycobacterium leprae Infection. *J Pathog* 2012:361374.
24. Reis P, Holmberg K, Watzke H, Leser ME, Miller R (2009) Lipases at interfaces: A review. *Advances in Colloid and Interface Science* 147-48:237-250.
25. Dubland JA, Francis GA (2015) Lysosomal acid lipase: at the crossroads of normal and atherogenic cholesterol metabolism. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* 3:3.
26. Choi SY, Hirata K, Ishida T, Quertermous T, Cooper AD (2002) Endothelial lipase: a new lipase on the block. *J Lipid Res* 43:1763-1769.
27. Huang J, Qian HY, Li ZZ, Zhang JM, Wang S, et al. (2010) Role of endothelial lipase in atherosclerosis. *Transl Res* 156:1-6.
28. Zhu ZW, Ding YF, Gong ZW, Yang L, Zhang SF, et al. (2015) Dynamics of the Lipid Droplet Proteome of the Oleaginous Yeast *Rhodospiridium toruloides*. *Eukaryotic Cell* 14:252-264.
29. Wu SG, Hu CM, Jin GJ, Zhao X, Zhao ZK (2010) Phosphate-limitation mediated lipid production by *Rhodospiridium toruloides*. *Bioresource Technology* 101:6124-6129.
30. Arous F, Triantaphyllidou IE, Mechichi T, Azabou S, Nasri M, et al. (2015) Lipid accumulation in the new oleaginous yeast *Debaryomyces etchellsii* correlates with ascosporeogenesis. *Biomass & Bioenergy* 80:307-315.

31. Chang YH, Chang KS, Lee CF, Hsu CL, Huang CW, et al. (2015) Microbial lipid production by oleaginous yeast *Cryptococcus* sp in the batch cultures using corn cob hydrolysate as carbon source. *Biomass & Bioenergy* 72:95-103.
32. Ivashov VA, Grillitsch K, Koefeler H, Leitner E, Bäumlisberger D, et al. (2013) Lipidome and proteome of lipid droplets from the methylotrophic yeast *Pichia pastoris*. *Biochim Biophys Acta* 1831:282-290.
33. Czabany T, Wagner A, Zweytick D, Lohner K, Leitner E, et al. (2008) Structural and biochemical properties of lipid particles from the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *Journal of Biological Chemistry* 283: 17065-17074.
34. Wiebe MG, Koivuranta K, Penttilä M, Ruohonen L (2012) Lipid production in batch and fed-batch cultures of *Rhodospiridium toruloides* from 5 and 6 carbon carbohydrates. *BMC Biotechnol* 12: 26.
35. Choi SY, Ryu DD, Rhee JS (1982) Production of microbial lipid: Effects of growth rate and oxygen on lipid synthesis and fatty acid composition of *Rhodotorula gracilis*. *Biotechnol Bioeng* 24: 1165-1172.
36. Athenstaedt K, Jolivet P, Boulard C, Zivy M, Negroni L, et al. (2006) Lipid particle composition of the yeast *Yarrowia lipolytica* depends on the carbon source. *Proteomics* 6: 1450-1459.
37. Sitepu IR, Sestric R, Ignatia L, Levin D, German JB, et al. (2013) Manipulation of culture conditions alters lipid content and fatty acid profiles of a wide variety of known and new oleaginous yeast species. *Bioresour Technol* 144: 360-369.
38. Martin S, Parton RG (2006) Lipid droplets: a unified view of a dynamic organelle. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 7: 373-378.
39. Martin S (2013) Caveolae, lipid droplets, and adipose tissue biology: pathophysiological aspects. *Horm Mol Biol Clin Investig* 15: 11-18.