

Gotes lipídiques. Tòxics o protectors?

Escrit per

Albert Gubern

Grup de Recerca en
Senyalització Cel·lular,
Universitat Pompeu
Fabra

Les gotes lipídiques intracel·lulars són acumulacions de lípids neutres. Fins fa poc es consideraven simples magatzems. Recentment, però, més i més articles mostren que són òrgans amb una bioquímica i una regulació complexes. En aquest article es mencionen vuit treballs que exemplifiquen la possible relació de les gotes lipídiques amb diferents malalties humanes.

PER conservar els excessos d'esterols i d'àcids grassos, les cèl·lules, tant procariotes com eucariotes, utilitzen l'estratègia de transformar-los en lípids neutres i emmagatzemar-los en forma de gotes lipídiques. Una gota lipídica, doncs, és constituïda per un nucli de lípids neutres (en cèl·lules de mamífers, bàsicament triacilglicèrids i èsters de colesterol) envoltat d'una monocapa de fosfolípids amb proteïnes associades.

La funció atribuïda a les gotes lipídiques és ser una reserva de lípids utilitzables pel metabolisme, síntesi de membranes i d'esteroides, i, a més a més, formar part del complex mecanisme homeostàtic encarregat de regular els nivells intracel·lulars de colesterol.

Algunes cèl·lules, com ara els hepatòcits i els adipòcits, estan adaptades per funcionar com a magatzem lipídic en tot l'organisme. D'altres, com els miòcits cardíacs i esquelètics, acumulen petites quantitats de triacilglicèrids per a ús propi. Finalment, en cèl·lules com ara els leucòcits i els macròfags, l'acumulació de triacilglicèrids és un fenomen induïble per diferents situacions o estressos ambientals, motiu pel qual poden tenir un paper en la resposta inflamatòria. Sigui com sigui, tots els tipus cel·lulars estudiats fins ara són capaços de formar gotes lipídiques en algun moment o altre del seu cicle cel·lular. Aquest fet suggereix que són una part important de l'homeostasi lipídica cel·lular. Ara bé, com que els lípids són els grans oblidats a l'hora d'estudiar malalties humanes, bé podria ser que les gotes

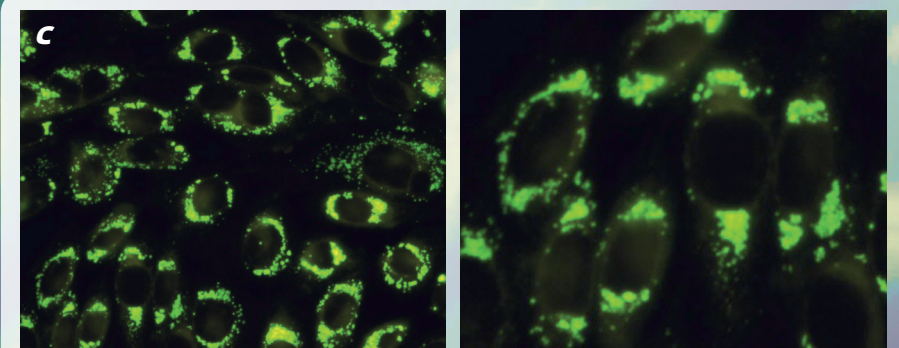
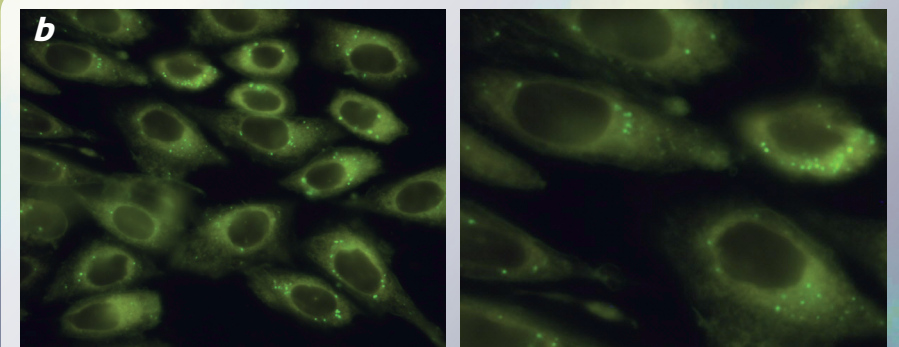
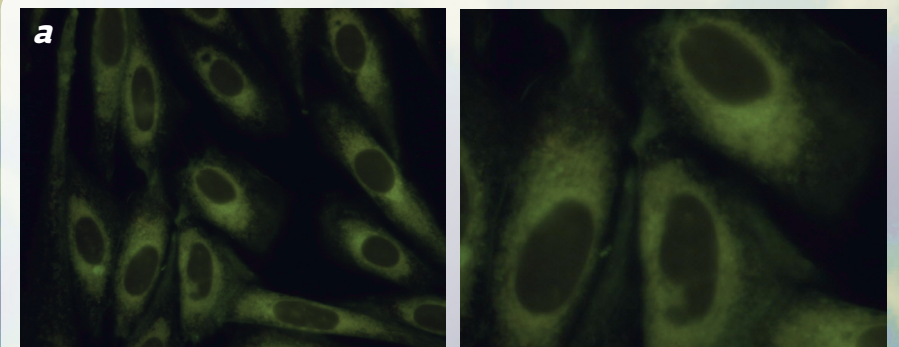
lipídiques tinguessin algun paper en alguna de les malalties més conegudes.

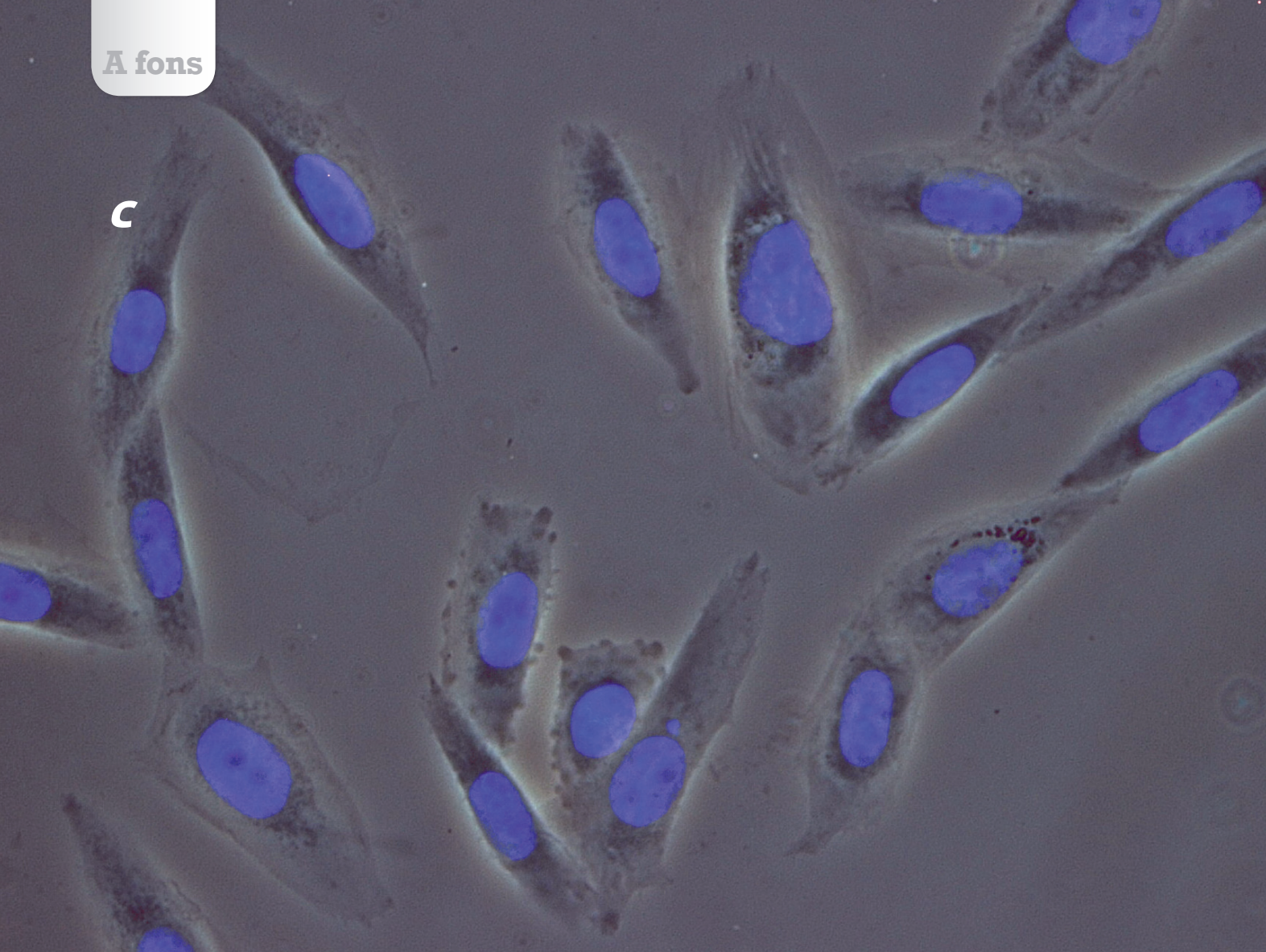
Deixeu-me, però, que abans us comentï les dues estratègies bàsiques (i segurament amb un significat fisiològic diferent) per obtenir cultius cel·lulars amb uns alts continguts de gotes lipídiques. La primera estratègia, i la més utilitzada, és complementar els medis de cultiu amb àcids grassos, que són tòxics per a les cèl·lules, així que són ràpidament transformats en lípids neutres. Si es quantifiquen, s'observa un gran augment dels triacilglicèrids intracel·lulars (recordeu que un triacilglicèrid és una molècula de glicerol esterificada amb tres àcids grassos). Aleshores, aquests triacilglicèrids són emmagatzemats en forma de gotes lipídiques (fig. 1).

L'altra aproximació és utilitzar estressos cel·lulars (pH no fisiològics, estrès oxidatiu, privació de nutrients, etc.). En general, en qualsevol situació desfavorable, les cèl·lules tendeixen a formar gotes lipídiques independentment de la disponibilitat de material lipídic extracel·lular. La causa d'aquest fenomen encara no és clara, però probablement es tracta d'un mecanisme de supervivència. Hi ha dos treballs que així ho documenten.

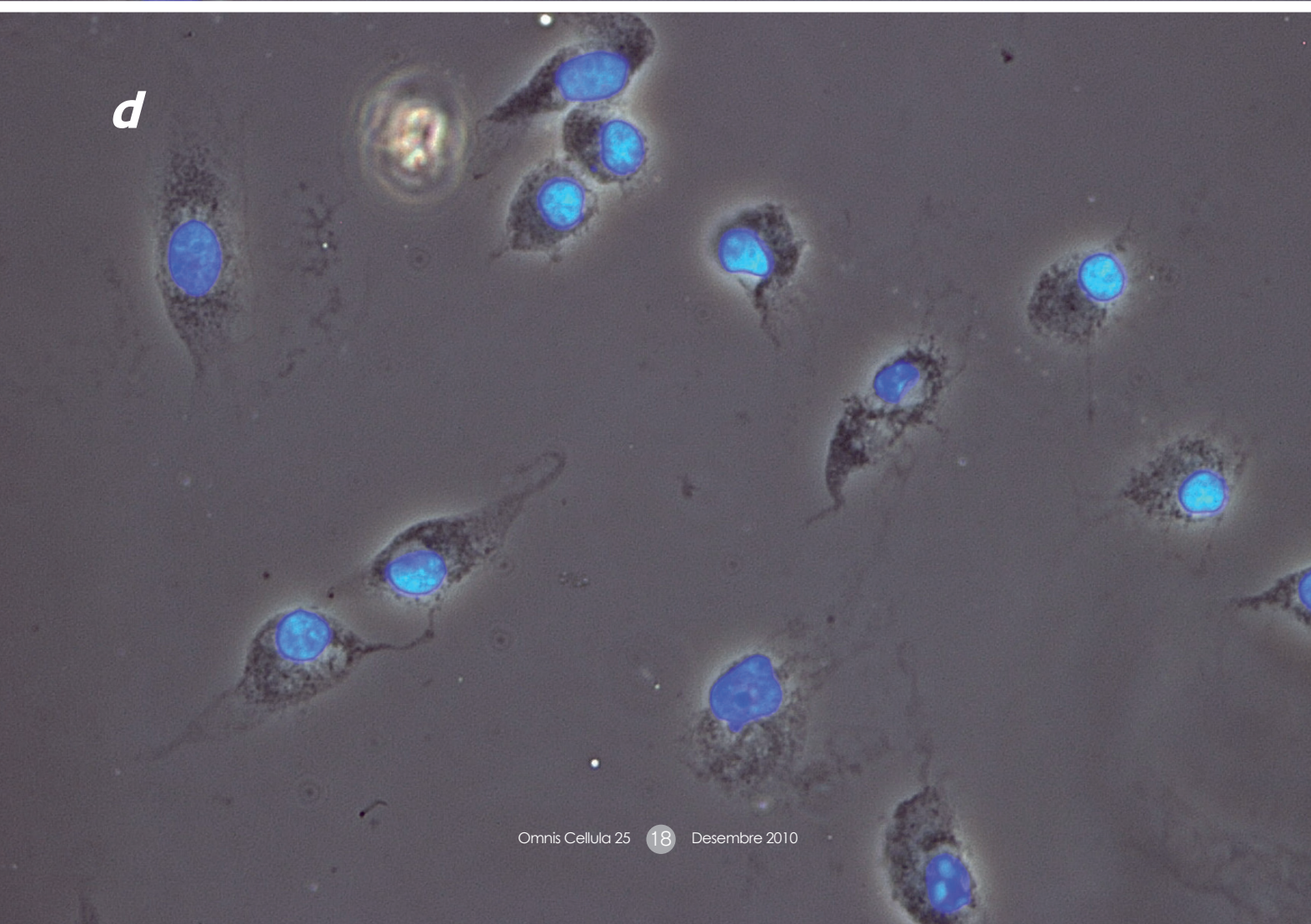
El primer prové del grup del doctor Claro (Gubern et al.). Aquest article aborda el possible origen metabòlic del material lipídic que donarà lloc a la formació de nous triacilglicèrids en una situació en què les cèl·lules se sotmeten a estrès cultivant-les en un medi pobre en nutrients. El model experimental és el següent: partint de cèl·lules amb poc contingut de gotes lipídiques —cultivant-les en un medi sense lipoproteïnes—, es crea un estrès cel·lular mitjançant dos compostos químics: la cerulenina i el C75. Ambdós tenen la particularitat que són inhibidors de l'enzim responsable de la síntesi de novo dels àcids grassos: l'àcid gras sintasa. El resultat ja és informatiu, la inhibició de l'àcid gras sintasa provoca un augment dels triacilglicèrids intracel·lulars i, per tant, un augment del nombre de gotes lipídiques intracel·lulars. Amb la síntesi de novo d'àcids grassos inhibida i la no-disponibilitat de lipoproteïnes en el medi, els àcids grassos que s'utilitzen per fer nous triacilglicèrids han de provenir d'elements preexistents en la cèl·lula. Amb aquest model, el treball mostra la implicació de la fosfolipasa A₂ del grup VIA (iPLA₂) com l'enzim res-

Figura 1. Situació inicial sense gotes lipídiques i augment posterior en complementar el medi amb diferents quantitats de lípids:
a) Cèl·lules en un medi sense lipoproteïnes.
b) Cèl·lules després d'afegir lipoproteïnes al medi de cultiu.
c) Cèl·lules després d'afegir-li lipoproteïnes i àcids grassos.





c



d

ponsable de subministrar els àcids grassos. El treball suggereix que, en situacions de manca d'aliments, la cèl·lula utilitza els fosfolípids (recordeu que consten d'un glicerol esterificat amb dos àcids grassos i un grup fosfat) com a font d'àcids grassos. L'iPLA₂, doncs, és l'enzim responsable d'alliberar els àcids grassos que seran utilitzats per fer nous lípids neutres. Per acabar, el treball mostra que les cèl·lules que sobreexpressen iPLA₂ contenen més gotes lipídiques i sobreviuen més temps en una situació de manca de nutrients (fig. 2).

Un altre article on es mostra un cas similar és el treball del doctor Claro (Du et al.). Aquest article mostra que neurones cultivades in vitro provinents de rates femelles són més capaces de sobreviure en una situació de manca de nutrients que neurones provinents de rates mascles. Concretament, el treball mostra que les neurones provinents de les rates femelles presenten més gotes lipídiques, ja que són més capaces de mobilitzar reserves lipídiques per formar triacilglicèrids i, presumiblement, utilitzar-los com a combustible metabòlic. Pel que fa a les neurones provinents de les rates mascles, l'article suggereix que aquestes moren per autofàgia, segurament perquè prefereixen mobilitzar reserves proteiques com a combustible metabòlic.

L'altra situació en què es formen gotes lipídiques, com deia, és quan hi ha un alt contingut de lípids en el medi extracel·lular. Un clar exemple de com pot desembocar en un trastorn metabòlic una situació així és la diabetis de tipus II, associada a l'obesitat. Quan la concentració de glucosa en sang augmenta, les cèl·lules beta del pàncrees responen alliberant insulina, que fa que els receptors d'insulina de les cèl·lules musculars s'activin. Alhora, activa una cascada de senyals que finalitza amb la translocació del transportador de glucosa tipus 4 (GLUT4) a la membrana plasmàtica —en estat basal, la majoria de GLUT4 es troba a la membrana de petites vesícules citoplasmàtiques. La translocació del GLUT4 a la membrana plasmàtica depèn de tota una sèrie de proteïnes, però per als nostres objectius només mencionarem la SNAP23. La SNAP23 és necessària per a la fusió de les vesícules portadores del GLUT4 amb la membrana plasmàtica, però també ho és per a la fusió entre diferents gotes lipídiques.

A partir d'aquesta premissa, el grup del doctor Sven-Olof Olofsson ha publicat un treball (Boström et al.) on suggereix una possible implicació de les gotes lipídiques en la diabetis associada a l'obesitat. L'article mostra que cèl·lules cultivades en un medi de cultiu complementat amb àcids grassos tenen una gran població de gotes lipídiques intracel·lulars. Aquest tractament a les cèl·lules, però, no fa augmentar la quantitat de la SNAP23. En altres paraules, s'augmenta el nombre de gotes lipídiques, però no així la proteïna necessària per als processos de fusió de les gotes. En aquesta situació, i esti-

mulant les cèl·lules amb insulina, bona part de la SNAP23 que, en condicions amb poques gotes lipídiques, seria utilitzada per a la translocació del GLUT4 a la membrana plasmàtica, ara es troba ocupada fent de mitjancera en la fusió de gotes lipídiques. El resultat final és que es transloca menys GLUT4 a la membrana plasmàtica com a resposta a la insulina i, en conseqüència, la concentració de glucosa en sang es manté elevada. És fàcil visualitzar un escenari així en casos d'obesitat, on hi ha una gran circulació de material lipídic en sang.

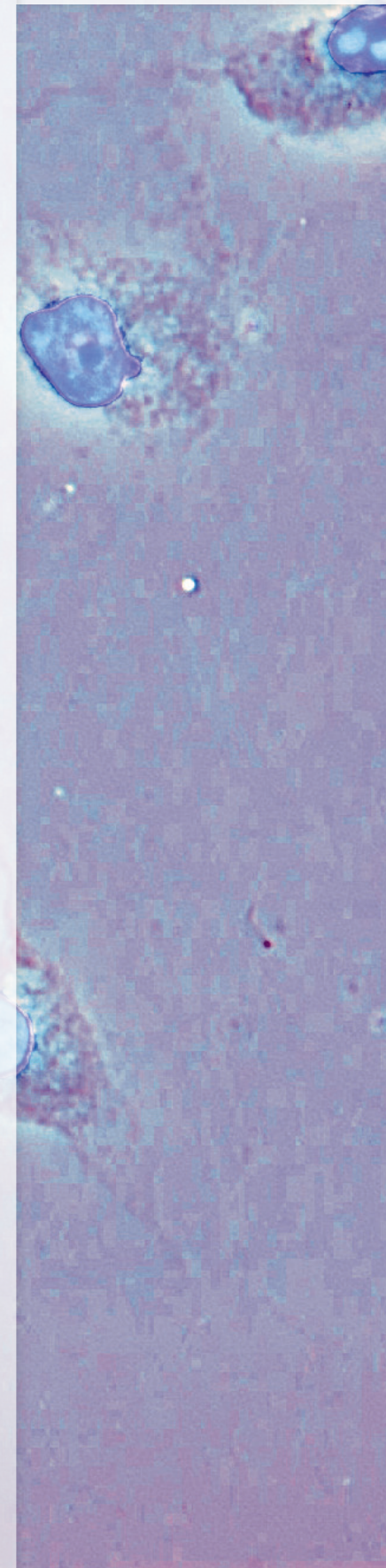
També s'ha suggerit un paper protector de les gotes lipídiques en un model d'isquèmia (Barba et al.). En aquest cas, utilitzen un model in vitro d'isquèmia i reperfusió consistent en cardiomiòcits de rata adulta que han estat carregats amb diferents dosis d'àcids grassos i que, per tant, presenten diferents nivells de gotes lipídiques. Els experiments mostren una relació inversa entre la quantitat de mort cel·lular i la quantitat de gotes lipídiques presents. És a dir, com en la privació de nutrients, les cèl·lules amb més gotes lipídiques són capaces de sobreviure millor. En aquest estudi, però, el grup suggereix que l'efecte citoprotector és conseqüència de la captació d'àcids grassos i calci intracel·lular feta per les gotes lipídiques.

Un altre exemple de la relació de les gotes lipídiques i les malalties humanes és el cas de la α -sinucleïna. Agregacions de α -sinucleïna són el component principal dels anomenats cossos de Lewy i les neurites de Lewy, que són les marques neuropatològiques de la malaltia de Parkinson.

La α -sinucleïna és una proteïna que s'expressa predominantment en el sistema nerviós central i es concentra a les terminals presinàptiques. Mutacions puntuals en el gen que codifica aquesta proteïna són les causants de les variants familiars d'aquesta malaltia. Per contra, la forma no mutada de la α -sinucleïna és el component principal de les lesions característiques de les variants espontànies. Quan s'expressa la α -sinucleïna en cèl·lules en cultius, mostra una distribució principalment citoplasmàtica. El grup del doctor Nussbaum mostra en un article (Colet et al.) que en carregar les cèl·lules amb una alta concentració d'àcids grassos, la α -sinucleïna canvia la seva distribució del citosol a la superfície de les gotes lipídiques, fet que associen amb una alteració del metabolisme dels triacilglicèrids.

En aquest sentit, un altre treball (Sharon et al.) mostra que la α -sinucleïna té més tendència a agregar-se quan es troba en presència d'àcids grassos poliinsaturats. Aquest fet afavoriria la formació dels primers oligòmers solubles, que s'acabarien agregant en forma de complexos insolubles d'alt pes molecular i formant els cossos de Lewy.

Figura 2. Les cèl·lules que han estat privades de glucosa durant setze hores mostren nuclis condensats (c), fet que s'associa a mort cel·lular. Per contra, cèl·lules que sobreexpressen l'iPLA₂ mostren un aspecte saludable (d).



Per acabar, presentem una proposta d'ús de les gotes lipídiques com a marcadors tumorals (Yao et al.). S'ha observat que les cèl·lules tumorals presenten un nombre més elevat de gotes lipídiques. Aquest fet obre la possibilitat d'utilitzar tant les gotes lipídiques com algunes proteïnes que hi estan associades com a biomarcadors. Tindria un interès especial l'ús de la ressonància magnètica nuclear¹ com a tècnica d'anàlisi no invasiva en tumors situats en zones d'accés difícil, com ara els tumors cerebrals (Zoula et al.). En condicions d'hipòxia, com ara la que es dona a la part més interna dels tumors sòlids, els àcids grassos no poden ser degradats via β -oxidació, i quan aquests àcids intracel·lulars estan lliures són tòxics per a les cèl·lules. Per evitar-ne la toxicitat, les cèl·lules —i les tumorals no en són una excepció— els metabolitzen en triacilglicèrids, que s'acumulen com

a gotes lipídiques. Dins la zona d'hipòxia, hi ha una regió central de cèl·lules tumorals que moren per necrosi. A la perifèria d'aquesta zona necròtica trobem una àrea de cèl·lules tumorals viables que presenten una acumulació elevada de gotes lipídiques. Aquestes cèl·lules que envolten la regió necròtica són les responsables de la resistència del tumor a la radioteràpia. L'ús, doncs, d'una tècnica que permeti detectar aquestes cèl·lules que sobreviuen en condicions d'hipòxia podria ser utilitzada per a la diagnosi, la prognosi i l'orientació dels tractaments dels càncers cerebrals. |

1. La ressonància magnètica nuclear és capaç de mesurar senyals a 0,9 i 1,28 ppm de l'espectre de ¹H. Aquests senyals provenen principalment dels àcids grassos esterificats dels triacilglicèrids continguts en les gotes lipídiques.

Biocombustibles: energia o aliment?

Escrit per

Carles Gracia

Departament d'Ecologia de la Universitat de Barcelona i Centre de Recerca Ecològica i Aplicacions Forestals (CREAF)

Per alimentar una persona durant un any es requereix la producció equivalent a mitja tona de gra. En canvi, es necessita una superfície dotze vegades més gran per alimentar el seu automòbil amb biocombustibles. La quantitat de cereals necessària per produir els 70 L de bioetanol que calen per omplir el dipòsit del cotxe equival al cereal que alimenta una persona durant una mica més de quatre mesos. Realment, l'ús dels biocombustibles ajuda a estalviar energia? Ajuda a reduir les emissions de CO₂? És un procés sostenible?

en els mitjans de comunicació; i tot a costa d'invertir-hi més energia. Resultat final: en el nostre got de llet hem invertit 7.500 kcal, l'energia necessària per alimentar tres persones durant tot un dia.

Per alimentar tota la població mundial actual es necessitarien unes 5 Ecal anuals, però en consumim vint

El progrés de la nostra societat es basa en el consum desmesurat d'energia exosomàtica. Globalment, consumim al voltant de 100 exacalories (1 Ecal = 10¹⁸ cal) anuals. Els Estats Units, amb 1/22 part de la població mundial, consumeixen una quarta part d'aquesta energia global, i cada any consumeixen més energia que la que pot fixar tota la seva vegetació. Gairebé un 40 % de l'energia consumida al món es destina al transport i es crema als motors dels nostres cotxes, avions o vaixells.

vegades més: 100 Ecal, que equivalen a més de 10.000 milions de tones equivalents de petroli (Mtep). L'any 2005 es van consumir al món 10.212 Mtep, 4.002 dels quals es van consumir directament en forma de petroli; la resta, sota la forma principalment de carbó (2.822 Mtep), gas (2.346 Mtep) i, minoritàriament, sota la forma d'energia hidroelèctrica, nuclear i altres fonts renovables (1.041 Mtep), segons dades de l'OPEP del 2007. Aquest ritme de consum fa que el petroli sigui cada cop més escàs, al mateix temps que les emissions de CO₂ a l'atmosfera s'incrementen fins a assolir nivells que estan alterant el funcionament normal de la màquina tèrmica de la Terra. Estem esgotant les reserves de petroli, i tot fa pensar que els enormes jaciments que proporcionen cru de fàcil accés són cosa del passat. Actualment es perforen uns 2.500 pous al món en busca de nous jaciments. Malgrat aquest esforç, des dels anys vuitanta no s'ha descobert cap camp petroler dels anomenats *gegants* (fig. 1). Atesos els elevats costos associats a l'exploració del petroli, la indústria requereix jaciments que permetin recuperar 500 milions de barrils o més; si no, no es recuperen els capitals invertits en l'exploració.

Per cada calor ingerida amb l'aliment, es consumeixen entre 5 i 50 calories d'energia en concepte de producció, empaquetament, transport, distribució i publicitat. Des d'aquesta perspectiva, hem arribat a construir un estil de vida tan absurd que fa que un fet tan innocent com beure un got de llet —amb què ingerim unes 150 kcal— es tradueix en el malbaratament d'una ingent quantitat d'energia. Munyim la vaca mecànicament utilitzant energia elèctrica, la llet es pasteuritza utilitzant més energia elèctrica, s'empaqueta en un envàs de plàstic o cartró fabricat a expenses de més energia, es transporta, sovint a l'altra punta del món, i s'anuncia

Referències bibliogràfiques

- GUBERN, A. [et al.] (2009). «Lipid droplet biogenesis induced by stress involves triacylglycerol synthesis that depends on group VIA phospholipase A2». *Journal of Biological Chemistry*, núm. 9, p. 5697-5708.
- DU, L. [et al.] (2009). «Starving neurons show sex difference in autophagy». *Journal of Biological Chemistry*, vol. 284, núm. 4, p. 2383-2396.
- BOSTRÖM, P. [et al.] (2007). «SNARE proteins mediate fusion between cytosolic lipid droplets and are implicated in insulin sensitivity». *Nature Cell Biology*, núm. 9, p. 1286-1293.
- BARBA, I. [et al.] (2009). «Effect of intracellular lipid droplets on cytosolic Ca²⁺ and cell death during ischaemia-reperfusion injury in cardiomyocytes». *Journal of Physiology*, vol. 587, núm. 6, p. 1331-1341.
- COLET, N. B. [et al.] (2002). «Lipid droplet binding and oligomerization properties of the Parkinson's disease protein alpha-synuclein». *Journal of Biological Chemistry*, vol. 277, núm. 8, p. 6344-6352.
- SHARON, R. [et al.] (2003). «The formation of highly soluble oligomers of alpha-synuclein is regulated by fatty acids and enhanced in Parkinson's disease». *Neuron*, vol. 37, núm. 4, p. 583-595.
- YAO, P. [et al.] (2005). «Gene expression analysis of renal carcinoma: adipose differentiation-related protein as a potential diagnostic and prognostic biomarker for clear-cell renal carcinoma». *Journal of Pathology*, núm. 205, p. 377-387.
- ZOULA, S. [et al.] (2003). «Pimonidazole binding in C6 rat brain glioma: relation with lipid droplet detection». *British Journal of Cancer*, núm. 88, p. 1439-1444.

Albert Gubern i Bursat

(Barcelona, 1979)



Albert Gubern és llicenciat en bioquímica i en biologia per la Universitat Autònoma de Barcelona (2003), i va obtenir el grau de doctor en bioquímica el 2008. Des d'aquest mateix any treballa al grup de senyalització cel·lular dirigit pel doctor Francesc Posas a la Universitat Pompeu Fabra. El treball realitzat durant la seva tesi doctoral descriu el procés de senyalització que desemboca en la formació de les gotes lipídiques. Actualment, en l'etapa postdoctoral, treballa en mecanismes de control del cicle cel·lular en situacions d'estrès.

