

# SEBBM DIVULGACIÓN

## ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS



### Lípidos y lipidómica

Jesús Balsinde  
Instituto de Biología y Genética Molecular (CSIC-UVA)

#### Biografía Resumen

Madrileño de Chamberí, Jesús Balsinde es Profesor de Investigación del CSIC y Director del Instituto de Biología y Genética Molecular de Valladolid. Obtuvo el doctorado en Ciencias Químicas por la Universidad Complutense de Madrid en 1990 por sus estudios sobre la hidrólisis de fosfolípidos durante la activación de células fagocíticas. Con posterioridad se desplazó al Departamento de Química y Bioquímica de la Universidad de California en San Diego, primero como posdoctoral y luego como Assistant Professor para realizar estudios sobre diferentes aspectos de la regulación de la biosíntesis de derivados oxigenados del ácido araquidónico. Después de regresar a España en 2001, su trabajo se ha centrado en la aplicación de aproximaciones lipidómicas al estudio de la respuesta inmune innata. Sus estudios recientes han permitido el descubrimiento de marcadores lipídicos de activación específicos de estímulo cuyas rutas metabólicas de síntesis pueden proporcionar nuevos blancos de intervención farmacológica.

**Los lípidos son fundamentales en la regulación de la señalización celular y por ello participan decisivamente en el mantenimiento de nuestros procesos homeostáticos. Pero además, los desequilibrios en el metabolismo lipídico causan un número variadísimo de patologías. Para poder tratar estas enfermedades con éxito, debemos saber primero qué lípidos están implicados y qué es lo que hacen. Para este fin contamos hoy en día con una poderosa herramienta: el análisis lipidómico basado en espectrometría de masas.**

#### Summary

**Lipids are key to signaling events in cells. Hence, they are the ultimate controllers and regulators of our bodily processes. Further, imbalances in lipids are the hallmark of a large number of illnesses. If we are going to cure these diseases, we must know what the lipids are and what they do. For this purpose we count today with a powerful tool: mass spectrometry-based lipidomics.**

<http://www.sebbm.es/>  
HEMEROTECA:

[http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos\\_10/acercate-a-nuestros-cientificos\\_107](http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/acercate-a-nuestros-cientificos_107)

En un artículo reciente en JBC, titulado con fina ironía “Ejerciendo la bioquímica sin permiso”, su autor H. Franklin Bunn –científico cuyo nombre está indisolublemente unido a la hemoglobina– nos cuenta que en el “otoño tardío” de su carrera científica se atrevió a adentrarse en el “arcano mundo de los lípidos” (1). La palabra arcano significa misterioso, secreto, oscuro, difícil de entender. Y sí, es innegable que, a diferencia de azúcares, proteínas y sobre todo ácidos nucleicos, los lípidos han transitado demasiado tiempo por caminos recónditos, procelosos y, sobre todo, muy poco glamurosos. Recordando que el papel biológico tradicionalmente asignado a los lípidos es el de ejercer funciones tan básicas como la formación de membranas o proveer de soporte energético a las células, todo esto puede llegar a entenderse y tal vez incluso a disculparse. Por fortuna, los tiempos siempre están cambiando y la imagen reciente de los lípidos ha mejorado notablemente con el descubrimiento de que, además de cumplir con misiones, digamos tan poco estimulantes, también son reguladores fundamentales de los procesos de transducción de señal que posibilitan la correcta comunicación intra y extracelular (2). Desde este nuevo punto de vista, puede por tanto decirse que en realidad los lípidos son las biomoléculas más importantes, ya que son imprescindibles y decisivos en la regulación de nuestros procesos vitales. Pero además, los desequilibrios en el metabolismo lipídico causan un gran número de enfermedades de elevada mortalidad y morbilidad, tales como los trastornos cardiovasculares, diabetes, artritis y Alzheimer entre muchas otras. Puesto que es obvio que nuestro objetivo como científicos ha de ser el de intentar curar estas enfermedades, una de nuestras primeras tareas deberá ser identificar qué lípidos están implicados y cuál es su función. Para dar respuesta a estas interrogantes disponemos hoy en día de un arma muy poderosa: la lipidómica.

Como viene implícito en su denominación, la lipidómica es el resultado de aplicar aproximaciones “ómicas” al estudio del total de lípidos presentes en un sistema biológico. O, dicho de forma más elegante, lipidómica es la “caracterización completa de las especies moleculares de naturaleza lipídica presentes en un sistema biológico, así como de sus funciones con respecto a la expresión de las enzimas y proteínas implicadas en su metabolismo y a su regulación génica” (3). Así pues, la lipidómica no sólo requiere complejos análisis, sino que la información a obtener ha de ser puesta en el contexto

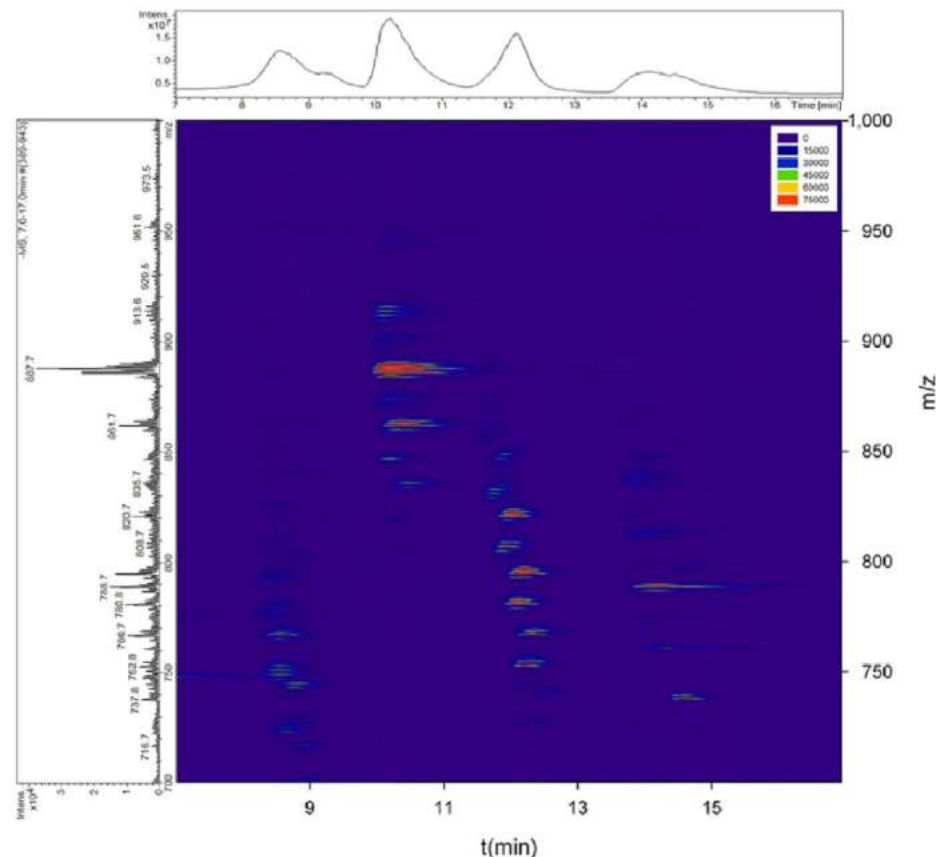


Figura. Separación e identificación de glicerofosfolípidos de un homogeneizado de células humanas U937 mediante cromatografía líquida de alta resolución acoplada a espectrometría de masas. Abscisa: separación cromatográfica (tiempo de retención); ordenada: identificación por espectrometría de masas (relación masa/carga, m/z).

biológico adecuado a través de la caracterización paralela de enzimas, genes y cualquier otro factor relacionado. Adviértase pues el énfasis integrador de la lipidómica, que, como parte que es de la metabolómica, no pretende sino dotar de significado fisiopatológico al gran número de datos genómicos y proteómicos que las nuevas tecnologías nos ponen sobre la mesa. Y es que, en muchos casos, lo que es predictivo de enfermedad no es que un gen o proteína falten o se sobreexpresen, sino las variaciones que a nivel de metabolitos producen dichos cambios (4). De ahí que la lipidómica esté encontrando una utilidad cada vez mayor para el diagnóstico de diferentes patologías y, sobre todo, para la búsqueda de nuevos marcadores de enfermedad.

La herramienta por excelencia de la lipidómica es la espectrometría de masas. Gracias a esta tecnología es hoy posible identificar con gran sensibilidad (fmol-pmol) una enorme variedad de analitos ionizados en mezclas complejas según su relación masa/carga. También proporciona información estructural mediante la fragmentación de los iones producidos, lo que puede realizarse tantas veces como sea necesario. Entre los sistemas de ionización empleados habitualmente en lipidómica pueden mencionarse la ionización por electrospray (ESI), la ionización química a presión atmosférica (APCI) y la ionización/desorción láser asistida por matriz (MALDI). Los analizadores más utilizados son: trampa iónica, triple cuadrupolo y cuadrupolo-tiempo de vuelo (Q-ToF). Todas estas aplicaciones poseen sus ventajas e inconvenientes e, idealmente, la elección de la combinación fuente de ionización-analizador de iones a utilizar dependerá del tipo de muestra a estudiar y de la información que se espere obtener. Existen dos modalidades diferentes de análisis lipidómico,

denominadas genéricamente "lipidómica global" y "lipidómica dirigida". En la primera de ellas, el objetivo es analizar el lipidoma completo de una muestra biológica y se realiza en la mayoría de los casos inyectando la muestra directamente en el espectrómetro de masas ("shotgun lipidomics") (5). Ello redundaría en gran rapidez de análisis, pero presenta el problema de pérdida de señal, que impide la detección de determinadas especies. En la segunda estrategia, se busca estudiar sólo ciertas clases de lípidos, para lo cual el espectrómetro se acopla a un sistema de separación cromatográfica previa, lo que confiere gran sensibilidad, especificidad estructural y precisión cuantitativa (6).

Debido a su inherente complejidad, la investigación lipidómica presenta grandes desafíos. A diferencia de lo que ocurre con la genómica y la proteómica, no es posible estimar *a priori* ni el número ni la estructura química de todos los analitos que pueda haber en una muestra, ni es tampoco posible desarrollar métodos únicos para la extracción, separación y detección de tantas especies moleculares distintas. Pese a ello, o quizás precisamente por ello, el mundo de los lípidos bioactivos y la lipidómica concita últimamente tanto interés. Tal vez tildarlo de arcano no era mala idea después de todo.

Referencias

1. Bunn, H. F. (2013) Practicing biochemistry without a license. J. Biol. Chem. 288: 5062-5071.
2. Shimizu, T. (2008) Lipid mediators in health and disease: enzymes and receptors as therapeutic targets for the regulation of immunity and inflammation. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 49: 123-150.
3. Spener, F., Lagarde, M., Gélöën, A. & Record, M. (2003) What is lipidomics? Eur. J. Lipid Sci. Technol. 105: 481-482.
4. Dennis, E. A. (2009) Lipidomics joins the omics evolution. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 106: 2089-2090.
5. Han, X. & Gross, R.W. (2005) Shotgun lipidomics: electrospray ionization mass spectrometric analysis and quantitation of cellular lipidomes directly from crude extracts of biological samples, Mass Spectrom. Rev. 24, 367-412.
6. Myers, D.S., Ivanova, P.T., Milne S.B. & Brown H.A. (2011) Quantitative analysis of glycerophospholipids by LC-MS: acquisition, data handling, and interpretation. Biochim. Biophys. Acta 1811: 748-757.

## Entrevista

**Jesús Balsinde**  
**Instituto de Biología y Genética Molecular (CSIC-UVA)**  
[jbalsinde@ibgm.uva.es](mailto:jbalsinde@ibgm.uva.es)  
[www.balsinde.org](http://www.balsinde.org)

### **P.- ¿Cuándo surgió su vocación científica? ¿Le influyó alguien de forma especial?**

R.- Quien lea esto igual piensa que soy un friki, pero la verdad es que yo supe que iba a ser científico casi desde que me conozco. Uno de los recuerdos más lejanos que conservo es de cuando aún llevaba pantalón corto y me pasaba el día tratando de imitar a Johan Cruyff. En esos días cayó entre mis manos un cómic (tebeo se decía entonces) de biografías de científicos e inventores famosos. Además de los habituales (Edison, Einstein, Curie, Newton), había también un capítulo dedicado a un químico alemán, de nombre Emil Fischer que, según se decía allí, se dedicaba a separar con una lupa y unas pinzas los cristallitos de un azúcar llamado glucosa en dos montoncitos. Los granitos de un montoncito, todos idénticos entre sí, eran imágenes especulares de los que había en el otro montón, también idénticos entre sí. Pero tanto lo que había en un montón como en el otro era lo mismo, glucosa. Por mi corta edad no podía entender completamente su significado, pero aquello cautivaría mi imaginación para siempre. Debo admitir sin embargo que los goles de Cruyff que veía por televisión aún me interesaban bastante más. Algunos años más tarde, ya en el bachillerato, tuve un profesor de Ciencias Naturales, enjuto y seco como el del poema de Machado, pero que preparaba sus clases con gran esmero. Se llamaba José Ramón Pérez Valmorisco -yo siempre he sido muy bueno para recordar nombres-. Y aunque no guarde un recuerdo especialmente amable de este profesor, tampoco olvido que fue de él de quien escuché por primera vez los nombres de los ácidos grasos esenciales: linoleico, linolénico, araquidónico, nombres que tanto significarían para mí muchos años después. En aquella época Cruyff ya estaba de vuelta de casi todo y Maradona aún no había hecho su aparición, así que, cuestiones de género aparte, pocas cosas podía haber que me impresionaran tanto como las colecciones de biomoléculas que aparecieron ante mí a lo largo de aquel curso. Finalmente, llegaría la Universidad. En mi ignorancia o inocencia (o ambas), yo creía que la

mejor opción para estudiar Bioquímica era hacerlo a través de Medicina. Afortunadamente Severo Ochoa acudió en mi rescate. En una entrevista que dieron por televisión, Severo Ochoa comentaba que, según su punto de vista, la mejor opción entre todas las disponibles en aquel entonces era estudiar Ciencias Químicas, y que incluso él mismo, médico de formación, había asistido muchas veces como oyente a clases de Química Orgánica en NYU para familiarizarse con conceptos a los que no se había expuesto durante sus años formativos. Naturalmente, me matriculé en Ciencias Químicas.

### **P.- ¿Podría resumirnos brevemente su trayectoria profesional? ¿La repetiría en su totalidad?**

R.- Me precio de pertenecer a la larga aunque ya extinta estirpe de lipidólogos que se formó bajo los auspicios más o menos cercanos del que fuera catedrático de Bioquímica de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Complutense de Madrid, Ángel Martín Municio. Después del tiempo que ha pasado y de la invasión biomédica que viene sufriendo la Bioquímica en los últimos quince o veinte años, sospecho -no lo sé con certeza- que de todo aquel nutrido elenco de científicos pueden contarse con los dedos de una mano, y sobrarán dedos, los que seguimos interesados en estudiar aspectos metabólicos de los lípidos por el mero placer de estudiar aspectos metabólicos de los lípidos. La tesis la hice en el Centro de Investigaciones Biológicas, cuando éste estaba en la calle Velázquez y, tras cumplir los deberes que la patria imponía a los varones por aquel entonces, me marché a la Universidad de California en San Diego para proseguir con mi aprendizaje lipídico en el laboratorio de uno de los gigantes del campo, el Prof. Edward A. Dennis. Después de ocho años allí, la llamada de la madre/madrastra España se hizo tan insistente que, lamentablemente, no me fue posible ignorarla por más tiempo. A principios de este siglo caí -nunca mejor

dicho- en el Instituto de Biología y Genética Molecular de Valladolid, lugar donde aún continúo trabajando en lípidos bioactivos y señalización celular. Y con respecto a lo de repetir mi carrera en su totalidad, pues no, naturalmente que no. Me sorprendería además que alguien respondiera a esta pregunta con un sí. En la ciencia, como en la vida, hay que tomar de cuando en cuando decisiones importantes, de esas que influirán decisivamente en el futuro profesional tanto a corto como a largo plazo. Unas veces por precipitación, otras por simple ignorancia, no siempre se acierta. Aunque conozco muy bien la letra de *Stairway to Heaven* desde que era muy pequeño, recuerdo al menos tres encrucijadas en mi carrera en las que pude haber elegido una senda diferente de la que seguí. Lo que no quiere decir que mis decisiones fueran necesariamente erróneas, claro, sólo que seguramente había opciones mejores.

**P.- ¿Qué consejos daría a los que ahora inician su carrera científica?**

R.- La primera gran decisión a que debe enfrentarse el aspirante a científico es la elección del laboratorio donde hacer la tesis. Es sin duda una decisión muy delicada, porque habitualmente la experiencia predoctoral deja una impronta tan profunda que se llevará durante toda la vida profesional. Por eso es crucial que esta impronta sea lo más positiva posible. Yo, sinceramente, pienso que para aquellos que realmente tienen claro que van a seguir en ciencia después del período predoctoral, no todos los laboratorios valen para hacer la tesis. Hay un factor que pocas veces se tiene en cuenta y es el del posicionamiento político-científico del laboratorio en cuestión. En ciencia también hay familias, e igual que en la vida real, la familia siempre estará ahí para proteger, apoyar y ayudar. Integrarse en un laboratorio de "tradición" contrastada proveerá al joven aspirante a científico de una información, contactos y oportunidades que casi con total seguridad le serán muy provechosos durante toda su carrera. Aquellos que entran en laboratorios de bajo perfil político carecen de estas ventajas. Y para finalizar, otro consejo muy corto y que en realidad no es mío, sino de Aristóteles: "la mejor almohada es una conciencia limpia".

**P.- ¿Cuál es el avance científico que más le ha impresionado?**

R.- La disposición tridimensional de moléculas y macromoléculas es algo que siempre me ha interesado mucho, así que responderé a esta pregunta con algo bastante reciente que me tiene realmente maravillado: el aislamiento del grafeno a temperatura ambiente y los enormes avances que ello ha posibilitado. Una superficie con forma de panal de abeja del grosor de un átomo con las propiedades físicas tan asombrosas que posee parece cosa de magia. Tal vez se pueda relacionar al grafeno con los lípidos de algún modo. Tengo que estudiar seriamente este tema.

**P.- ¿Cuál ha sido su mayor sorpresa en el área de investigación en que trabaja?**

R.- Hay un fosfolípido que se denomina vulgarmente "factor activador de plaquetas" (PAF) que funciona como una hormona local y actúa sobre sus células diana a través de receptores específicos de membrana. Lo que hace a este fosfolípido diferente es que en la posición sn-2 del esqueleto de glicerol posee ácido acético y no un ácido graso de cadena larga como sería lo habitual. A pesar del enorme interés farmacológico que siempre ha concitado la enzima que cataliza la entrada de ácido acético en este fosfolípido, denominada PAF acetil transferasa, hasta 2007 no se ha podido disponer de su secuencia. Pues bien, estudios recientes de especificidad de sustrato de esta enzima han mostrado que, además de usar ácido acético, también puede utilizar ácido araquidónico (¡un ácido graso poliinsaturado de 20 átomos de carbono!) igual de bien, lo que ha llevado a postular la existencia de nuevos modos de regulación celular de la síntesis de mediadores lipídicos. La enzimología nunca va a dejar de sorprendernos. Es bueno saber enzimología.

**P.- ¿Cuál es su opinión sobre cómo está articulada la carrera científica en España?**

R.- Yo no estoy seguro de que en España exista una carrera científica como tal. Bajo mi punto de vista lo que hay más bien, sobre todo después de haber vuelto del posdoc, es un sálvese quien pueda, donde el azar y/o la endogamia juegan un papel demasiado importante. Alguien me dijo una vez cuando yo era muy joven que la ciencia es como una maratón; sólo



los más resistentes y determinados llegan a la meta. De acuerdo en líneas generales con el pensamiento, pero hace mucho que dejé de verlo como una maratón, sino como una carrera de obstáculos, algunos de los cuales son de una altura injusta. Confieso mi ignorancia y mi incapacidad para aportar soluciones tangibles. En realidad ni siquiera sé si tiene solución en un país como el nuestro, de escasa tradición científica y pródigo en necesidad e improvisación. Ha habido tiempo y oportunidades y se ha hecho muy poco. Falla la mentalidad, la ciencia sigue sin verse como una necesidad. El problema de la sociedad española con la ciencia me recuerda mucho a un titular que salió en Newsweek o Time, no recuerdo bien, a pocos días del comienzo del mundial de fútbol de 1994 que se iba a disputar en EE.UU. Decía algo así como: "El fútbol es el deporte del futuro en EE.UU. Y siempre lo será". Pues con la ciencia aquí, igual.

