

COMPOSICIÓN LIPÍDICA Y CAVEOLAS EN RATAS NORMOTENSAS vs HIPERTENSAS

Joshua Godoy¹; Maite Zavala²; Ana Bernasconi¹; Vanesa Herlax¹; M. Celeste Villa-Abrille² y Sabina Maté¹



¹ INIBIOLP (CONICET-UNLP), Facultad de Ciencias Médicas, UNLP
² CIC (CONICET-UNLP), Facultad de Ciencias Médicas, UNLP



Introducción

Los *lipid rafts* se definen como dominios especializados de la membrana celular, enriquecidos en esfingolípidos (SLs) y colesterol (Col). Las caveolas son un tipo especializado de rafts, que se caracterizan por su estructura invaginada de 50-100 nm de diámetro, revestida y estabilizada por caveolinas y cavininas, entre otras proteínas. La naturaleza dinámica de estos dominios y la inclusión específica de ciertas proteínas de membrana y de moléculas de señalización (y la exclusión de otros) hacen que estos dominios sean considerados plataformas para la coordinación de vías de señalización que regulan numerosas funciones celulares. En el músculo cardíaco, por ejemplo, la proximidad física de moléculas que integran vías de transducción de señales, como quinasas y fosfatasa, que regulan la actividad de numerosos canales iónicos, constituye una instancia determinante de la velocidad, eficiencia y especificidad de la respuesta celular producida y, en definitiva, de la contractilidad cardíaca.

Se ha demostrado que la translocación, altamente regulada, de algunas proteínas de señalización y canales iónicos, entre caveolas y dominios de membranas no-caveola, constituye, per se, un mecanismo regulatorio de su actividad y, por ende, de la vía de señalización en la cual participa la proteína en cuestión. Más aun, la presencia de transportadores iónicos en caveolas tiene otro tipo de relevancia funcional ya que se ha determinado, para distintos canales, que el entorno lipídico constituye también un factor determinante de su actividad.

Objetivos

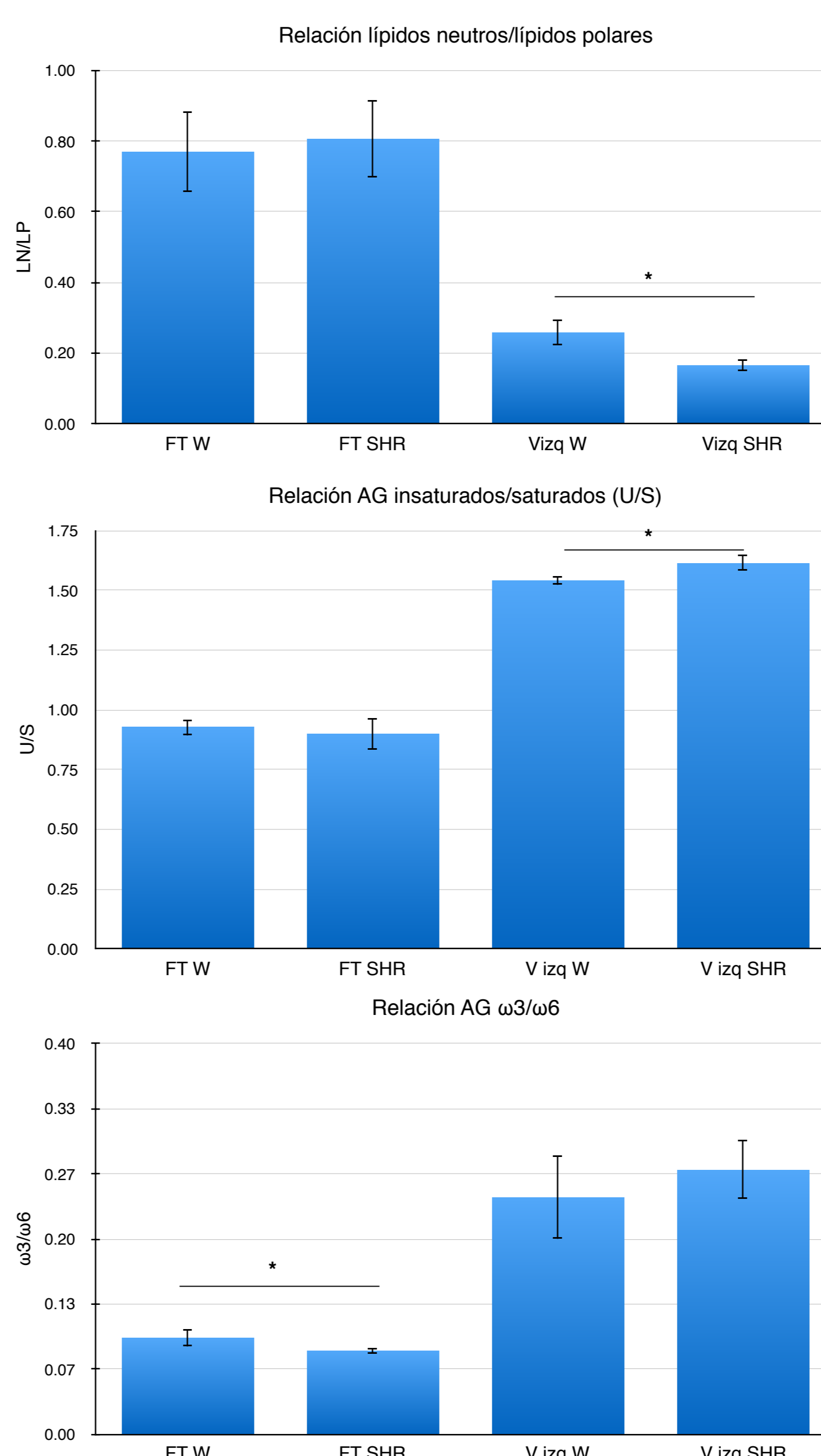
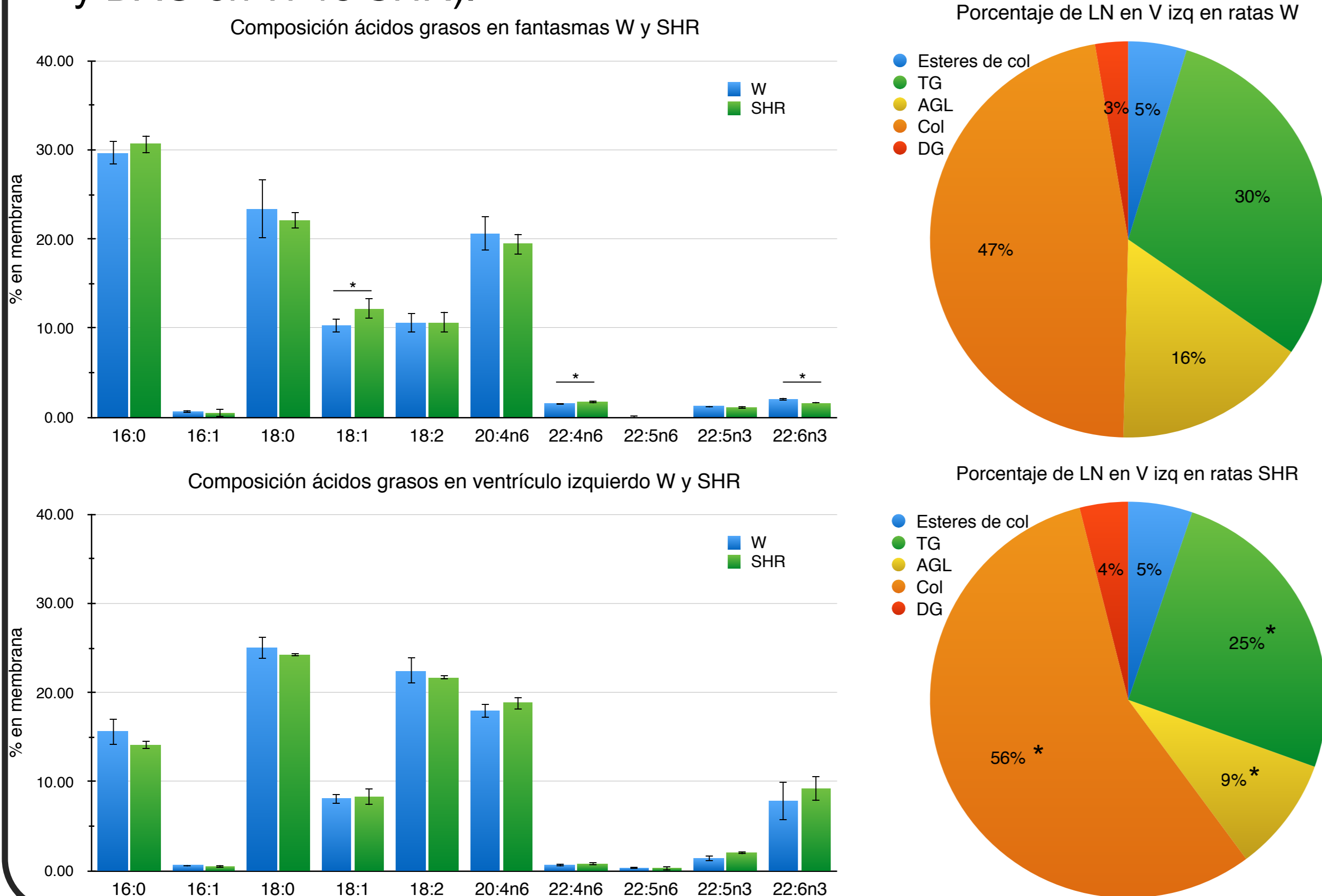
Considerando que la actividad del intercambiador NHE-1 se encuentra incrementada en ratas espontáneamente hipertensas (SHR) nos propusimos como objetivo general estudiar la regulación de la actividad del intercambiador Na⁺/H⁺ miocárdico (NHE-1) por microdominios de membrana y sus posibles implicancias en la contractilidad cardíaca. En este marco conceptual, los objetivos específicos son:

- Estudiar la composición lipídica de membrana en ventrículos izquierdos y glóbulos rojos de ratas normotensas wistar (W) y SHR.
- Poner a punto el método para aislar dominios de membrana tipo caveolas en ventrículos izquierdos de ratas W y SHR.
- Estudiar la localización de NHE-1 en dichos dominios de ventrículos de ratas W y SHR.

Resultados

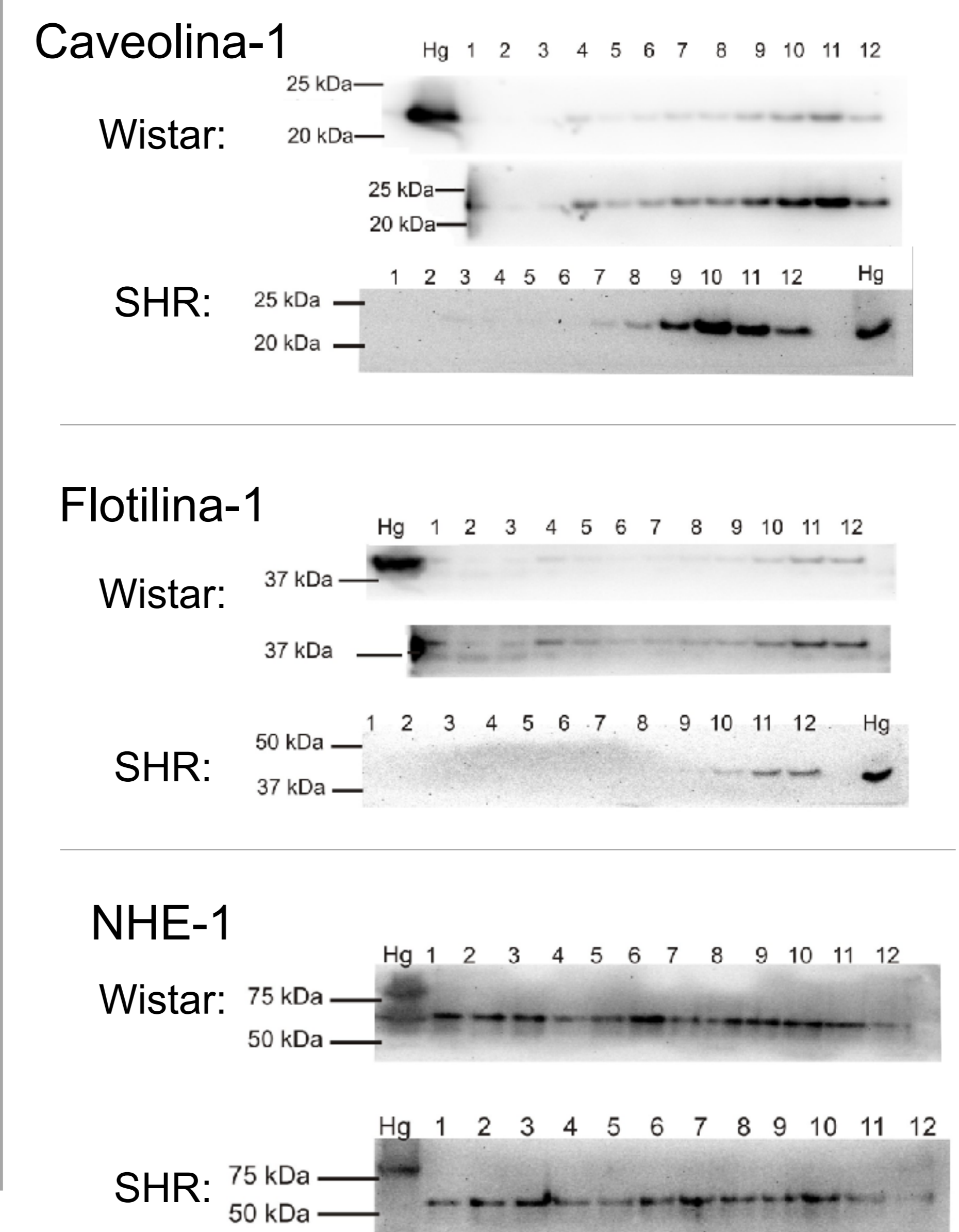
Composiciones lipídicas (ácidos grasos totales y clases lipídicas):

- Fantasmas de eritrocitos: obtuvimos resultados con diferencias significativas en los ácidos grasos oleico (18:1), DTA (22:4n-6) y DHA (22:6n-3) entre ratas W y SHR; el índice $\omega 3/\omega 6$ calculado fue significativamente mayor en fantasmas de ratas W frente a las SHR; no se observaron diferencias significativas correspondientes a clases fosfolipídicas, entre ratas W y SHR.
- Ventrículos izquierdos: se observaron diferencias significativas en la relación insaturados/saturados entre ratas W y SHR. El contenido de triacilglicéridos (TAG), Col y diacilglicéridos (DAG) entre ratas W y SHR mostró diferencias significativas (aumenta TAG y disminuyen Col y DAG en W vs SHR).



Caveolas y localización de NHE-1:

El transportador NHE-1 se localiza en dominios tipo caveola de ventrículo izquierdo, en ratas W y SHR.



Conclusiones

- Las composiciones lipídicas realizadas mostraron diferencias significativas entre ratas W y SHR, aunque resulta llamativo que las diferencias encontradas no son coincidentes con lo reportado en bibliografía.
- Las diferencias de relaciones de lípidos neutros en ventrículos, así como la relación U/S pueden ser factores determinantes para la formación de caveolas en SHR. A pesar de que la localización de NHE parece ser similar en W y SHR.
- La puesta a punto del método de aislamiento de caveolas nos permitirá continuar con el estudio del rol desempeñado por este tipo de dominio de membrana en la actividad del intercambiador NHE-1.

Agradecimientos:

CONICET, CIC, ANPCyT, UNLP, Valentina Baglietto