

LA SÍNTESIS DE NOVO DE GLYCEROLÍPIDOS AUMENTA DURANTE LA DIFERENCIACIÓN DE MACRÓFAGOS EN CONCORDANCIA CON EL INCREMENTO DE LA EXPRESIÓN DE GPAT3

Autores: Quiroga, IY; Gonzalez, MC; Pellon Maison, M and Gonzalez-Baro, MR;

Resumen

La diabetes tipo 2 y la obesidad se caracterizan por un desbalance en el metabolismo energético que ocasiona un exceso en los depósitos de triacilgliceroles (TAG) en el hígado. En este sistema, dos enzimas mitocondriales poseen un papel fundamental: la glicerol-3-fosfato aciltransferasa (GPAT), que cataliza el primer paso de la síntesis de novo de glicerolípidos celulares, y la carnitina aciltransferasa 1a (CPT1a), cuya función es ingresar acil-CoAs a la mitocondria para su posterior oxidación. Ambas enzimas representan los pasos limitantes de cada vía y están regulados en forma recíproca. Con el objetivo de evaluar si estas enzimas mitocondriales también juegan un papel importante en otro modelo de acumulación de TAG, evaluamos sus niveles de expresión en dos líneas celulares: las RAW 264 derivadas de macrófagos de ratón y las THP1 de monocitos humanos. Las mismas fueron tratadas a diferentes tiempos con LDL oxidadas a fin de diferenciarlas en células espumosas y macrófagos respectivamente. Estos eventos se dan en forma característica durante la formación de placas aterogénicas e involucran un importante aumento en la acumulación de lípidos. Mediante RT-PCR pudimos observar que en ambos modelos el nivel de expresión de GPAT1 no varía, por lo cual evaluamos si el aumento de TAG podría depender de las otras isoformas de GPAT, la isoforma 2 mitocondrial o las 3 y 4 de retículo endoplásmico. Pudimos observar un aumento significativo de la GPAT3, mientras que el resto de las isoformas presentaron un nivel de expresión basal o nulo. Estos resultados coincidieron con los de ensayos de medición de actividad GPAT, en los cual fue posible distinguir entre la actividad de GPAT1 [resistente a las sustancias reactivas a grupos SH-, tales como N-etil maleimida (NEM)] que resultó minoritaria y la sensible a dicho compuesto que fue mayoritaria y correspondería a las isoformas 2, 3 y/o 4. Por otro lado, pudimos comprobar que CPT1a aumenta significativamente su expresión durante la diferenciación de macrófagos a células espumosas en la línea RAW 264, mientras que disminuye significativamente en la diferenciación de monocitos a macrófagos en las THP1. De esta forma, concluimos que la síntesis de TAG estaría aumentada en concordancia con un incremento en la expresión de GPAT3, mientras que la β -oxidación en macrófagos no sería tan activa, lo que resultaría consistente con el metabolismo mayormente anaerobio que caracteriza a los macrófagos M1 pro-inflamatorios.

Fecha de Recibido: 01-12-13

Fecha de Publicación: 20-12-13