

2017 Octubre, 7(1): 1-1

EFFECTO DE LOS ÁCIDOS GRASOS W3 SOBRE LA ESTRUCTURA DE MEMBRANAS Y ACTIVIDAD DEL NHE-1 EN RATAS NORMOTENSAS Y ESPONTÁNEAMENTE HIPERTENSAS (SHR)

Joshua Godoy Coto¹; Maite Zavala²; Ana Bernasconi¹; Vanesa Herlax¹; M. Celeste Villa-Abrille² y Sabina M. Maté.

FCM (INIBIOLP¹/CIC²), UNLP. joshuagodycoto@gmail.com / mate.sabina@gmail.com

Introducción

Los ácidos grasos de la serie w-3 han sido asociados experimental y epidemiológicamente a diversos estados fisiopatológicos, como inflamación, diabetes, enfermedad cardiovascular y cáncer. Uno de los mecanismos moleculares mediante los cuales estos ácidos grasos ejercen su efecto biológico consiste en su incorporación en membranas celulares, afectando las propiedades biofísicas y bioquímicas de las mismas, impactando específicamente sobre la estructura y organización de lipid rafts, la localización de proteínas de vías de señalización y, en definitiva, sobre numerosas funciones celulares.

Los lipid rafts se definen como dominios especializados de membranas biológicas, enriquecidos en esfingolípidos (SLs) y colesterol (Col), que reclutan proteínas específicas. Las caveolas son un tipo especializado de rafts que se caracteriza por su estructura invaginada de 50-100 nm de diámetro, revestida y estabilizada por caveolinas y cavininas, entre otras proteínas.

El intercambiador Na^+/H^+ (NHE-1), una proteína integral de membrana, está involucrado en el mantenimiento del pH intracelular (pH_i). Su actividad está regulada por la sensibilidad del sitio alostérico para el H⁺, fosforilación y por la unión de ATP, lípidos y factores de crecimiento. Diversos estudios en corazón de ratas SHR han demostrado la hiperactividad de dicho transportador, y que la inhibición del mismo revierte la hipertrofia que éstos presentan.

Objetivos

Estudiar la composición lipídica y contenidos de PUFAs de la serie w3 en sangre de ratas normotensas (Wistar) y espontáneamente hipertensas (SHR), en relación con la organización de membrana plasmática –lipid rafts/caveolas- y actividad del intercambiador Na^+/H^+ miocárdico (NHE-1).

Materiales y métodos

En ratas normotensas (PS: 118.8±6.2 mmHg) y SHR (PS: 182.5±15.5 mmHg, p<0.01 vs W) se determinó:
-la composición lipídica de las membranas de fantasmas de GR y de VI. Los lípidos totales fueron extraídos por el Método de Folch y las distintas clases lipídicas (lípidos neutros, LN; y lípidos polares, LP) se analizaron por HPTLC por densitometría. Los ácidos grasos totales determinaron por GLC.
-la actividad del NHE-1 en plaquetas, cargadas con BCECF, indicador de pH_i.
-la estructura de las membranas de miocitos mediante la técnica de las membranas resistentes a detergentes (DRM) y utilizando flotilina-1 y caveolina-3 como proteínas marcadoras de lipid rafts.

Resultados

-Composiciones de ácidos grasos totales en eritrocitos y VI de ratas W y SHR: se observaron diferencias significativas en la relación de insaturados/saturados y en el contenido de los ácidos grasos: oleico (18:1), DTA(22:4w6) y DHA(22:6w3).
-Organización de la membrana: Las proteínas flotilina y caveolina, marcadoras de distintos tipos de dominio de membrana se localizaron en las fracciones livianas (3 a 5) del gradiente de sacarosa en ratas Wistar mientras que en SHR se las encontró además en las fracciones más densas del mismo (7 a 9).
-Actividad del NHE-1: la actividad del NHE-1 fue significativamente mayor en ratas SHR. El transportador NHE-1 se localiza parcialmente en dominios tipo caveola de ventrículo izquierdo, en ratas W y SHR.

Conclusiones

Las diferencias encontradas en la composición y estructura en las membranas de las ratas SHR podrían explicar la mayor actividad del NHE-1 encontrada. La misma, sin embargo, no dependería de su localización a nivel de dominios de membrana.