

α -sinucleína, gotas lipídicas y un interactoma sin resolver

Alza NP^{1,2}, Conde MA^{1,3}, Scodelaro Bilbao PG^{3,4}, González Pardo MV³ y Salvador GA^{1,3}

¹INIBIBB-CONICET, ²DQ-UNS, ³DBByF -UNS, ⁴CERZOS-CONICET, Bahía Blanca, Argentina.

La α - sinucleína (α - sin) es una proteína citosólica pequeña, cuya agregación y fibrilación están estrechamente asociadas a un grupo de patologías degenerativas llamadas sinucleinopatías. Diferentes estudios han demostrado que esta proteína posee una alta afinidad de unión a lípidos, y a su vez se ha propuesto que actuaría como moduladora del metabolismo lipídico. Sin embargo, se desconocen aún cuales serían las implicancias de las múltiples conexiones entre la α - sin y los lípidos en su función biológica y/o patogenicidad de la proteína. En consecuencia, el presente trabajo tiene como objetivo principal el estudio del efecto de la sobreexpresión de α - sin sobre el metabolismo lipídico neuronal. A tal fin, se emplearon células de neuroblastoma humano IMR-32 que expresan de manera estable la variante salvaje de la proteína (WT α - sin), o bien el vector de transfección pcDNA3 vacío (condición control). Las células WT α - sin mostraron un aumento en el contenido de triacilglicéridos (TAG) y de ésteres de colesterol (EC), asociado con la acumulación de gotas lipídicas (GL). El perfil lipídico de estas células también se modificó por un aumento en los niveles de colesterol y una disminución de los fosfolípidos cardiolípidina y ácido fosfatídico. Las células WT α -sin mostraron una activación de la esterificación de ácidos grasos con Coenzima A y de la acilación de colesterol, sin cambios en la hidrólisis de TAG. Asimismo, la presencia del inhibidor transcripcional, actinomicina D, fue capaz de disminuir los niveles de EC. Este “switch” metabólico inducido por la sobreexpresión de α - sin, nos condujo a estudiar el estado de los factores de transcripción SREBP-1 y SREBP-2 y los niveles de expresión de enzimas reguladas por los mismos. Observamos una reducción en la localización nuclear de SREBP-1 asociada a una disminución de niveles de expresión de la sintetasa de ácidos grasos, FAS, y un incremento en la translocación nuclear de SREBP-2.

Al utilizar inductores de la expresión y agregación de la α - sin, como el manganeso y el bortezomib, observamos una potenciación de la acumulación de GL. Por otro lado, la acumulación de GL no sufrió alteraciones en presencia de un inhibidor de la lipofagia como la cloroquina. En conclusión, la sobreexpresión de α - sin dispararía la acumulación de GL, como consecuencia de la activación de SREBP-2 y de los mecanismos de acilación/deacilación lipídica, sin la participación de la lipofagia. La aparición de GL en respuesta a los niveles incrementados de α - sin constituiría un marcador temprano de neurodegeneración.

Sección: Metabolismo lipídico