

## **Subprojeto 2.2 - Interações entre mitocôndrias e retículo endoplasmático em condições alteradas de metabolismo lipídico**

**Participantes:** Helena Coutinho Franco de Oliveira, Aníbal Eugenio Vercesi, Amarylis Claudine Bonito Azeredo Wanschel, Alessandro Gonzalez Salerno, Estela Lorza-Gil e Juliana Rovani Rodrigues

IB e FCM - Unicamp

Estudamos a regulação de proteínas-chaves que controlam o metabolismo de lípidos, com o intuito de esclarecer mecanismos celulares e moleculares particularmente relevantes para gênese da aterosclerose e obesidade. Especificamente estudamos a proteína de transferência de colesterol éster (CETP), a apolipoproteína CIII (apoCIII), o receptor de LDL (LDLr) e a NADPH-transidrogenase mitocondrial (NNT), todas capazes de modificar marcadamente o fenótipo metabólico do organismo de maneira a alterar a suscetibilidade às doenças cardio-metabólicas. Temos modelos de deficiência ou super-expressão de cada uma destas proteínas.

No presente, estamos investigando os mecanismos que resultam em acúmulo (LDLr, apo CIII e NNT) ou redução (CETP) de lipídeos intracelulares. Dados recentes do nosso grupo mostram que:

- 1- Na super-expressão da apo CIII ocorre aumento de adiposidade e esteatose hepática induzidas por dieta, e estresse oxidativo extra-mitocondrial;
- 2- Na deficiência de NNT também ocorre aumento de adiposidade e esteatose hepática, independente da dieta, e alterações redox mitocondriais;
- 3- Também verificamos nestes dois modelos que existem alterações marcantes na resposta das mitocôndrias hepáticas ao aumento de cálcio no meio, desencadeando o processo de transição de permeabilidade de membrana, fenômeno que desencadeia a morte celular.

Assim, nossa hipótese é de que nestes dois modelos de acúmulo intracelular de lípidos, a interação entre mitocôndrias e retículo endoplasmático deve estar aumentada, através da maior formação de estruturas denominadas MAM (mitochondria associated membranes). As MAM são estruturas ricas em enzimas do metabolismo lipídico e proteínas do controle do cálcio, e por isso, estão relacionadas especificamente com o metabolismo lipídico, sinalização do cálcio e formação do inflamassoma.

Assim, o objetivo principal é estudar a formação das MAM em condições de aumento intracelular de lípidos, de cálcio e de estresse oxidativo em células macrofágicas e hepáticas. Também investigar se estas alterações são revertidas por tratamentos farmacológicos (ex. estatinas e fibratos) ou por manipulação gênica.

Para tanto, será necessário desenvolver/implantar técnicas de marcação de proteínas envolvidas na formação das MAM.

Além disso, temos como perspectiva o desenvolvimento de modelos alternativos (e mais práticos) de estudo de acúmulo lipídico intracelular e suas conseqüências, tais como *C. elegans* e Zebrafish.