

Sección de tráfico celular y señalización de lípidos y lipoproteínas

ABCA1 no es un transportador activo, sino un regulador de la secreción vesicular

Dr. Gerd Schmitz

Institute for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. University of Regensburg. Regensburg. Alemania.

La isoforma A1 del *ATP-binding cassette* (ABCA1) ha sido recientemente identificada como uno de los principales reguladores del cHDL plasmático, causante de la eliminación celular del exceso de fosfolípidos y colesterol.

En su exposición, el Dr. Schmitz nos explicó sus resultados más recientes relacionados con el ABCA1. En colaboración con el Dr. Sarkadi (Budapest), analizaron las propiedades como transportador del ABCA1 humano en células SF9 y encontraron que el ABCA1 mostró una unión al ATP específica y dependiente de Mg^{2+} pero no se detectó actividad ATPasa. Sus datos indican que el ABCA1 puede que no funcione como una bomba de transporte activa como hasta la fecha se ha asumido. Según estos resultados, el ABCA1, de igual manera que los receptores SUR1 y CFTR, podría actuar como un regulador de la secreción de vesículas que contienen colesterol y fosfolípidos. Con el objetivo de identificar proteínas heteroméricas asociadas a ABCA1 se analizó el extremo carboxiterminal de 144 aminoácidos de extensión del ABCA1 empleando una biblioteca genética de levadura doble híbrida de hígado. Entre otras proteínas implicadas en el metabolismo energético y de la glucosa y la apoptosis, se encontró que la proteína PDZ a2-sintrofina, ya descrita en la secreción de insulina dependiente de SUR1, interactúa con el ABCA1 y con el extremo C-terminal (formado por cinco aminoácidos) (KESYV), lo que representa una cola perfecta para la unión a los dominios de PDZ de la sintrofina.

Además, experimentos adicionales de inmunoprecipitación confirmaron la asociación de ABCA1 y la 2-sintrofina, y además de la utrofina. Esta última, conocida por emparejar la 2-sintrofina y sus ligandos PDZ a la F-actina del citoesqueleto, fue también identificada como un constituyente de este complejo. La 2-sintrofina/utrofina se asocia con el ABCA1 en vesículas endosómicas pero no se colocaliza con el ABCA1 en los *rafts* de Lubrol, lo que indica que la 2-sintrofina podría participar reteniendo el ABCA1 en vesículas citoplasmáticas y evitando que éste sea eliminado a los microdominios de Lubrol de la membrana plasmática. La secuenciación de la región genómica a 3' del gen ABCA1 identificó dos nuevos genes SNARE-complex que los autores designaron NIPSNAP3 y NIPSNAP4. Estos t-SNARE y dos miembros de la familia de la sintaxina que se descubrió que interactuaban con el extremo aminoterminal del ABCA1 podrían participar en el transporte vesicular de las vesículas que contienen ABCA1. SUR1 regula la actividad de un canal de potasio y se puede llegar a descubrir que el ABCA1 interactúe con los canales de K^+ y module su función.

Conclusión

En resumen, parece ser que una red reguladora altamente compleja está involucrada en la secreción vesicular de fosfolípidos y colesterol mediada por ABCA1.