

DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA CELULAR Y ANATOMÍA PATOLÓGICA
FACULTAD DE MEDICINA



*EL PAPEL DEL DIACILGLICEROL EN EL TRÁFICO DE MEMBRANAS EN LA ZONA
ENTRE EL RETÍCULO ENDOPLASMÁTICO Y EL COMPLEJO DE GOLGI*

Tesis presentada por Inés Fernández Ulibarri
para optar al título de Doctor por la Universidad de Barcelona

*Antecedentes,
Hipótesis de trabajo
y Objetivos*

Resultados previos en nuestro laboratorio han demostrado que el transporte retrógrado de proteínas desde el Golgi al RE está regulado por cdc42 a través de la vía N-WASP y Arp2/3^{267;268}. Además, cdc42 también puede activar la PLD²⁶⁹, una enzima que hidroliza la PC para formar PA. De esta forma cdc42 podría regular el transporte desde el Golgi al RE de una manera independiente de actina. Se ha descrito que el PA se desfosforila rápidamente para generar DAG a través de la acción de la PAP. El DAG es un lípido que actúa como segundo mensajero en la regulación de la ruta secretora⁸⁷ siendo necesario para el transporte de proteínas desde el TGN a la membrana plasmática¹⁴³. Para demostrar la función del DAG en el transporte post-Golgi se emplearon unos agentes farmacológicos que alteran los niveles de DAG. Estos agentes inhiben la actividad de las enzimas implicadas en la producción de DAG a través de diferentes vías metabólicas que ocurren en el Golgi (Fig.13 de la Introducción). La disminución de DAG bloqueaba el transporte de salida del Golgi al impedir el reclutamiento de la PKD a las membranas del TGN¹⁴³ en donde participa en la fisión de los ITs. Por otro lado, el propio DAG es un lípido con forma cónica que favorece la curvatura negativa de las membranas y facilita la constricción a nivel del cuello para generar los ITs en el TGN²⁴⁶.

Con estos antecedentes en la literatura y sabiendo que en las fases iniciales de la vía secretora también se produce la formación de ITs, nos planteamos la siguiente hipótesis de trabajo: el DAG participa también en el RE y/o en el Golgi facilitando el reclutamiento de algún componente de la maquinaria molecular que dirige el transporte secretor COPI y/o COPII- dependiente. Para demostrar esta hipótesis nos planteamos los siguientes objetivos:

Objetivo 1:

Determinar si el DAG participa en la formación de ITs que median transporte de proteínas la zona ER/Golgi.

Objetivo 2:

Identificar qué enzimas regulan los niveles de DAG implicados en el transporte en la zona ER/Golgi.

Objetivo 3:

Identificar los efectores del DAG para formar los ITs en el transporte en la zona ER/Golgi