

**CARACTERIZACIÓN DE LA DISFUNCIÓN MITOCONDRIAL EN ADIPOCITOS PARDOS DIFERENCIADOS IN VITRO DEL RATÓN LIPODISTRÓFICO AGPAT2<sup>-/-</sup>.**

Ana María Figueroa Toledo<sup>2</sup>, Verónica Eisner Sagüés<sup>1</sup>, Víctor Cortés Mora<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Biología Celular y Molecular, Pontificia Universidad Católica de Chile, <sup>2</sup>Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo, Pontificia Universidad Católica de Chile.

**Introducción.** La lipodistrofia generalizada consiste en una reducción severa del tejido adiposo y mutaciones en el gen *1 Acilglicerol 3 fosfato aciltransferasa 2 (Agpat2)* son su principal causa. El ratón deficiente en AGPAT2 (*Agpat2<sup>-/-</sup>*) desarrolla lipodistrofia durante los primeros días de vida post natal. Preadipocitos pardos *Agpat2<sup>-/-</sup>* diferenciados *in vitro* presentan menor contenido de gotas lipídicas y de marcadores moleculares de adipocitos maduros. Evidencia experimental y clínica previa sugiere que la función mitocondrial es necesaria para la diferenciación adipogénica, por lo que nuestra hipótesis de trabajo es que adipocitos *Agpat2<sup>-/-</sup>* presentan disfunción mitocondrial como casusa de su diferenciación defectuosa.

**Objetivos.** Caracterizar la morfología, abundancia y capacidad bioenergética mitocondrial en adipocitos pardos *Agpat2<sup>-/-</sup>* durante la diferenciación adipogénica *in vitro*.

**Diseño.** Estudio descriptivo de adipogénesis en cultivo celular.

**Metodología.** Preadipocitos de tejido adiposo pardo interescapular de ratones recién nacidos *Agpat2<sup>-/-</sup>* y wild type, fueron cultivados y diferenciados adipogénicamente *in vitro*. En los días 0, 3, 5 y 7 de diferenciación se cuantificó la abundancia de DNA mitocondrial y de proteínas mitocondriales mediante qPCR y western blot, respectivamente. La ultra estructura celular y mitocondrial fue caracterizada por microscopía electrónica de transmisión. Las diferencias entre medias fueron evaluadas con el test t de Student o ANOVA, las diferencias fueron consideradas significativas con  $p < 0.05$ .

**Resultados.** Adipocitos pardos *Agpat2<sup>-/-</sup>* en el día 5 de diferenciación presentan una ultra estructura mitocondrial anormal, caracterizada por crestas desorganizadas. La abundancia mitocondrial, evaluada a través del número de copias de DNA mitocondrial y el marcador de masa mitocondrial TOM20, disminuye significativamente a partir del día 5 diferenciación en adipocitos pardos *Agpat2<sup>-/-</sup>*. Asimismo, estas células presentan menor abundancia de enzimas involucradas en  $\beta$  oxidación y subunidades de complejos mitocondriales.

**Conclusión.** Las anomalías anteriormente reportadas durante la diferenciación de preadipocitos de ratones *Agpat2<sup>-/-</sup>* recién nacidos podrían estar relacionadas a la presencia de alteraciones en la morfología mitocondrial, menor masa de éstos organelos y abundancia de enzimas y proteínas involucradas en  $\beta$  oxidación y fosforilación oxidativa.

**Financiamiento:** FONDECYT - CONICYT