

## El preconditionamiento isquémico induce cambios en las proteínas de la fosforilación oxidativa y atenúa el daño oxidativo durante la isquemia-reperfusión por mecanismos independientes de la señalización citosólica

Pilar Caro<sup>1</sup>, Pablo Martínez-Acedo<sup>1,2</sup>, Estefanía Núñez<sup>1</sup>, Elisabet Miró-Casas<sup>3</sup>, Raquel Mesa<sup>1</sup>, Marisol Ruiz-Meana<sup>3</sup>, David García-Dorado<sup>3</sup>, Jesús Vázquez<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centro Nacional de investigación Cardiovascular; <sup>2</sup> Centro de Biología Molecular Severo Ochoa CSIC-UAM; <sup>3</sup> Hospital Vall d'Hebron y centro de investigación, Universitat Autònoma de Barcelona

[pcaro@cnic.es](mailto:pcaro@cnic.es)

El daño isquémico se produce como resultado de una disminución del flujo sanguíneo al corazón, produciendo cambios metabólicos y estructurales que conducen a un deterioro irreversible. Se ha propuesto que las condiciones de estrés oxidativo producido durante el proceso de isquemia-reperfusión (IR) comprometen el balance energético celular, e inician vías de señalización que convergen en la mitocondria, reflejándose en modificaciones en los grupos tiol de las cisteínas. El preconditionamiento isquémico (IPC), proceso que consiste en varios ciclos breves de IR que preceden a períodos prolongados de isquemia, se ha descrito como posible mecanismo protector capaz de atenuar el daño. Con el fin de entender los mecanismos responsables de la protección adquirida durante IPC así como los posibles cambios en el estado de oxidación del proteoma mitocondrial de corazones de rata sometidos a IR, se realizó un análisis masivo mediante la técnica GELSILOX, desarrollada en nuestro laboratorio, que permite la identificación y cuantificación simultáneas del estado redox de las Cys así como del conjunto del proteoma. Mediante análisis de biología de sistemas basados en un nuevo modelo estadístico, hemos observado que la IR produce una disminución en las proteínas que pertenecen al grupo de la fosforilación oxidativa (OXPHOS), y un aumento en la abundancia de péptidos que contienen residuos de cisteína oxidada, y que pertenecen a proteínas funcionalmente relevantes. Ambos tipos de cambios se atenúan cuando los corazones son sometidos previamente a IPC. Además, los cambios producidos por IR en la abundancia de proteínas de OXPHOS y de cisteínas oxidadas, así como su reversión por IPC, se reproducen en un modelo *in vitro* en mitocondrias aisladas. Por tanto, los resultados obtenidos parecen indicar que el IPC atenúa los cambios inducidos por IR en la abundancia de las proteínas de la OXPHOS y en el estado de oxidación de cisteínas mediante mecanismos independientes de la señalización citosólica.