

¿Y si no se descuece el huevo? Sobre proteínas mal plegadas

Dra. María Elena Rosas Valdéz
Centro de Investigaciones Químicas
Universidad Autónoma del Estado
de Morelos.

María Elena Rosas Valdéz defendió recientemente su tesis doctoral con un trabajo sobre la síntesis de péptidos que por su secuencia forman fibrillas. Eligió realizar ese proyecto debido a las implicaciones que estas estructuras tienen en problemas de salud cada vez más frecuentes. Presentada por Margarita I. Bernal-Uruchurtu, miembro de la academia de Ciencias de Morelos.

El 2 de mayo pasado se publicó en este espacio un trabajo muy interesante sobre un tema que me pareció hasta chistoso: "Científicos australianos ganan el premio Ig Nobel por encontrar una forma de descocer un huevo", y que más formalmente se traduce como: "método que permite volver a plegar proteínas muy valiosas cuya función se pierde cuando se altera su estructura tridimensional" (1). Bien, hoy pensaremos en ¿qué pasa si no podemos hacer que las proteínas vuelvan a plegarse de forma correcta? Es decir, si no podemos descocer el huevo. ¿Afectan estas proteínas mal plegadas a los organismos?

Antes de calificar a una proteína como mal o bien plegada, revisemos un poco el origen de su estructura. Como lo mencionó el Dr. López Munguía en el artículo antes señalado, las proteínas son ensambladas por los ribosomas en el interior de la célula, mediante la traducción de tripletes (codones) de nucleótidos en la cadena de ADN. Sin embargo, para llegar a una estructura funcional, la proteína debe atravesar por toda una serie de conformaciones en un tiempo récord, carrera en la cual puede no llegar a la estructura que se esperaba.

Una vez sintetizadas, las proteínas son generadas como una cadena unidimensional y secuenciada de subestructuras conocidas como aminoácidos. La proteína así generada tiene una estructura que asemeja a una hebra suspendida en un fluido. Esta configuración, conocida como estado desplegado, es el punto de partida de una serie de modificaciones conformacionales que la llevarán a su estado funcional. Es decir, la hebra se dobla, enrolla y pliega en patrones bien establecidos que conduce a algunas de sus partes a establecer hélices α o láminas β , como las que se ilustran en la **Figura 1**. La aparición de hélices o láminas depende directamente de la secuencia de aminoácidos

de la cadena y la combinación de estos dos patrones, hélices y láminas, conduce a una estructura más compacta que definirá la función particular de la proteína. Es decir, al plegarse se generan sitios de unión específicos con otras moléculas. Una vez que la proteína está plegada y lista para funcionar se dice que se encuentra en su estado nativo.

dolas a plegarse y alcanzar su estado nativo;

proteasas, que son también proteínas con la capacidad de hidrolizar de manera muy específica a las proteínas y cuya distribución intracelular semeja a la de las chaperonas; el proteosoma, un sistema que degrada a las proteínas que han sido previamente marcadas para tal fin con moléculas de ubiquitina.

tación, es decir un cambio en la secuencia de aminoácidos de la proteína, que puede afectar el modo de plegamiento o disminuir la estabilidad del estado nativo. Adicionalmente, en ciertas condiciones de estrés celular, pueden acumularse moléculas con plegamiento incorrecto. Por último, el incremento sostenido de la síntesis de proteínas también puede resultar en la dismi-

insolubles.

Tanto la pérdida de la función debida al plegamiento incorrecto, así como la adquisición de propiedades citotóxicas, una vez que forman agregados anómalos, son mecanismos patogénicos fundamentales de las "enfermedades por plegamiento incorrecto de las proteínas". Dentro de ellas están las **amiloidosis**, extensamente estudiadas debido a que muchas de ellas representan problemas de salud de primer orden para los humanos.

¿Qué es amiloidosis?

Las amiloidosis son enfermedades degenerativas de algunos animales, entre ellos el ser humano. Se caracterizan por la acumulación extracelular de agregados fibrilares insolubles, en los que el componente fundamental lo constituyen proteínas o fragmentos de proteína, las cuales se unen para formar agregados insolubles y provocar trastornos como la diabetes mellitus tipo II y el Alzheimer. Estas dos y alrededor de otras 30 enfermedades, entre las que se encuentra el mal de Parkinson, la artritis reumatoide, las encefalopatías espongiiformes transmisibles (enfermedad de las vacas locas), el mal de Huntington y otras aún más temibles, tienen un origen común: un sólido insoluble que se deposita en los órganos, imposible de ser eliminado por el organismo.

En México la diabetes mellitus es devastadora, siendo la primera causa de defunción entre los mexicanos al ser responsable de una de cada 14 muertes entre los 45 y 64 años de edad. Asimismo, más de 350,000 personas están afectadas por la enfermedad de Alzheimer y anualmente mueren 2,030 pacientes. Por otro lado, en Estados Unidos hay cuatro millones de personas afectadas por la enfermedad de Alzheimer y mueren anualmente más de 100,000, convirtiéndola en la cuarta causa de muerte entre adultos en ese país.

La amiloidosis afecta órganos vitales como el corazón, los riñones, el hígado y el cerebro, por lo que su evolución suele ser fatal. La distribución y cantidad de los depósitos de proteína o fragmentos de proteína varía notablemente de un tipo de enfermedad a otra, e incluso, puede diferir entre pacientes afectados por la misma enfermedad. Pero, si todos estos agregados tienen las mismas características físicas ¿por qué provocan enfermedades tan distintas? Porque si bien cada una de las enfermedades de origen amiloidogénico es provocada por la acumulación

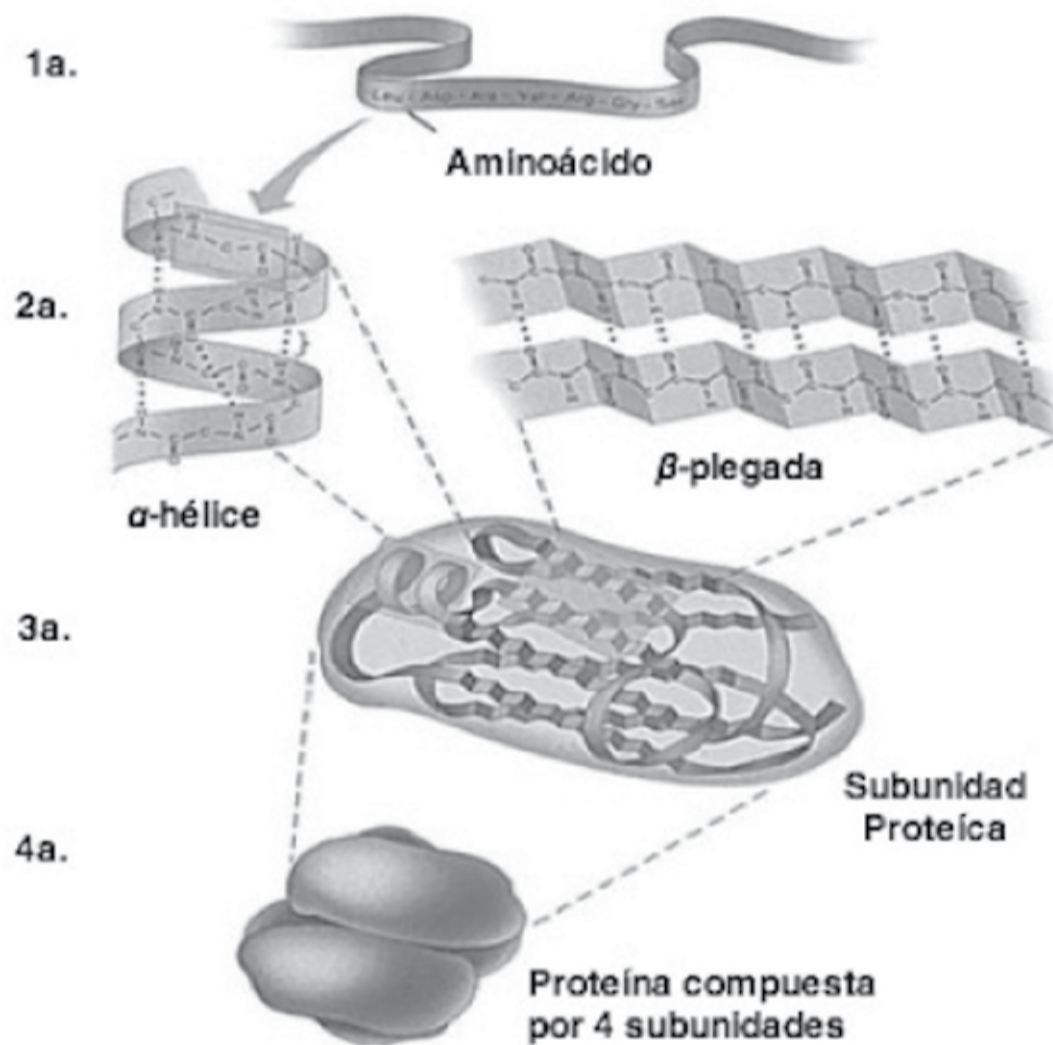


Figura 1: Estructuras de las Proteínas. El plegamiento lleva desde a la proteína desde su estado desplegado (1a) hasta su estado nativo y funcional (4a).

¿Y cómo funciona el control de calidad en la síntesis de proteínas?

Todos los organismos poseen complejos sistemas de control en los diferentes compartimientos celulares donde ocurre la síntesis de proteínas, los cuales vigilan y asisten el plegamiento de estas moléculas, eliminando a las que no consiguen plegarse correctamente, así como a las que habiendo alcanzado previamente su estado nativo, lo han perdido por el efecto de condiciones ambientales adversas. Estos elementos protectores pueden ser:

chaperonas moleculares, que son proteínas que se unen reversiblemente a las moléculas de la proteína de reciente síntesis y, cual chaperonas, las cuidan mediante mecanismos, ayudan-

La existencia de estos complejos sistemas de control de plegamiento es evidencia de la importancia que para la célula tiene que las proteínas alcancen su estado nativo sin complicaciones. También sugiere que la célula está programada para evitar la acumulación de moléculas plegadas incorrectamente. La pregunta sería, ¿qué pasa si fallan o no son suficientes los sistemas de control de calidad? Los estados de plegamiento incorrecto generalmente implican la pérdida parcial o total de la función de la proteína involucrada. Estos estados se relacionan con frecuencia a la acumulación de *basura* proteica en diferentes compartimientos celulares, así como en el espacio extracelular. El plegamiento incorrecto puede ser causado por una mu-

nición de la capacidad funcional de los sistemas de control de plegamiento. Es decir, existen circunstancias en las que el sistema de control es rebasado y por lo tanto insuficiente para lidiar con la acumulación de una gran cantidad de errores. Las consecuencias del plegamiento incorrecto se manifiestan por lo general de dos maneras: por un lado las proteínas no funcionan como deberían hacerlo y por el otro se acumulan en forma de partículas insolubles que la célula no puede degradar. En los últimos años se ha reunido suficiente evidencia que indica que numerosas enfermedades son causadas o están relacionadas de alguna forma con alteraciones en el plegamiento de proteínas específicas y su acumulación en forma de agregados

Amiloidosis

de un agregado insoluble o amiloide de una proteína particular, el agregado tiene un origen completamente distinto para cada una de las enfermedades; a estas proteínas se les denominan precursores de amiloide y es

notable que cada una de ellas es distinta en su funcionamiento, secuencia y estructura.

En las variantes localizadas, los agregados se limitan a un único órgano o tipo de tejido; por ejemplo, en la diabetes mellitus II y la enfermedad del Alzheimer los órganos afectados son el páncreas y el cerebro, respec-

tivamente. En contraste, varios órganos están involucrados en las variantes sistémicas, como la amiloidosis AL.

Los depósitos insolubles pueden observarse en un microscopio electrónico, como se muestra en la **Figura 2**. Como te puedes dar cuenta, parecen una cuerda hecha de muchas fibras

que se enrollan en la misma dirección y mantienen el mismo grosor. Así son los agregados amiloides, fibras no ramificadas de aspecto recto y rígido, de longitud variable, pero con un diámetro similar; por ejemplo, las fibras amiloides de la α sinucleína característica de la enfermedad de Parkinson se presenta en la **Figura 3**.

El término amiloide fue introducido por Virchow en 1853, con base en las propiedades de tinción de los depósitos amorfos en las secciones histológicas: los órganos infiltrados adquirirían coloración negra al ser tratados con yodo, de forma análoga al almidón (del griego *amylos*, almidón). Las fibras amiloides son agregados proteicos en forma de filamentos que presentan estructuras altamente ordenadas y repetitivas con un núcleo común formado por hojas β orientadas perpendicularmente al eje de la fibra formando una estructura conocida como β cruzada. Tales características determinan las propiedades mecánicas de la fibra que resultan, comparables con las del acero, característica que distingue a los amiloides de otros filamentos biológicos, como los formados por actina, una de las proteínas de estructura más abundantes en los seres vivos o como la tubulina, que es importante para la multiplicación y movimiento de las células.

Hoy sabemos que la capacidad de las proteínas para plegarse hasta su *estado nativo* es esencial para llevar a cabo las funciones que su secuencia específica define. No obstante, existen diferentes tipos de estructuras amiloides: los amiloides funcionales, relacionados con una función normal dentro de los procesos fisiológicos; los amiloides con funciones arquitectónicas o con funciones de almacenaje; y finalmente, los aquí descritos, es

decir los amiloides patógenos, que son el resultado de fallas en el proceso de plegamiento que conduce a estructuras ricas en láminas β cuya formación es la causa o consecuencia de las enfermedades mencionadas.

La existencia del estado amiloide se ha considerado como el estado estructural ancestral original, es decir, que a través de un estado amiloide se originaron las primeras proteínas. Por razones históricas los amiloides se han asociado preferentemente a la causa de enfermedades, no obstante, la investigación en este campo ha identificado un número elevado de proteínas cuyo estado amiloide es necesario para el buen funcionamiento del organismo.

Bibliografía:

Sobre como cocer un huevo. Agustín López Munguía. La Unión de Morelos. Mayo 2, 2016. <http://www.acmor.org.mx/?q=content/sobre-c%C3%B3mo-cocer-un-huevo>.

Las amiloidosis humanas: cuando las proteínas muestran su lado oscuro. Luis Del Pozo Yauner, Sandra Leticia Rodríguez Ambríz y Baltazar Becerril. Mensaje Bioquímico. Vol. 32, 2008. http://bq.unam.mx/wikidep/uploads/MensajeBioquimico/MensajeBioq08v32p79_94_Becerril.pdf

Diabetes mellitus en México. El estado de la epidemia. Mauricio Hernández-Ávila, Juan Pablo Gutiérrez, Nancy Reynoso-Novión. Salud Pública de México, 2013. <http://bvs.insp.mx/rsp/articulos/articulo.php?id=002844>

El Paisaje Conformacional de un Dominio de Inmunoglobulina Explorado con Dinámica Molecular. Nina Pastor Colón¹ y D. Alejandro Fernández Velasco. Mensaje Bioquímico. Vol. 35, 2011.

http://bq.unam.mx/wikidep/uploads/MensajeBioquimico/MensajeBioq11v35p053-066_Pastor-Colon.pdf

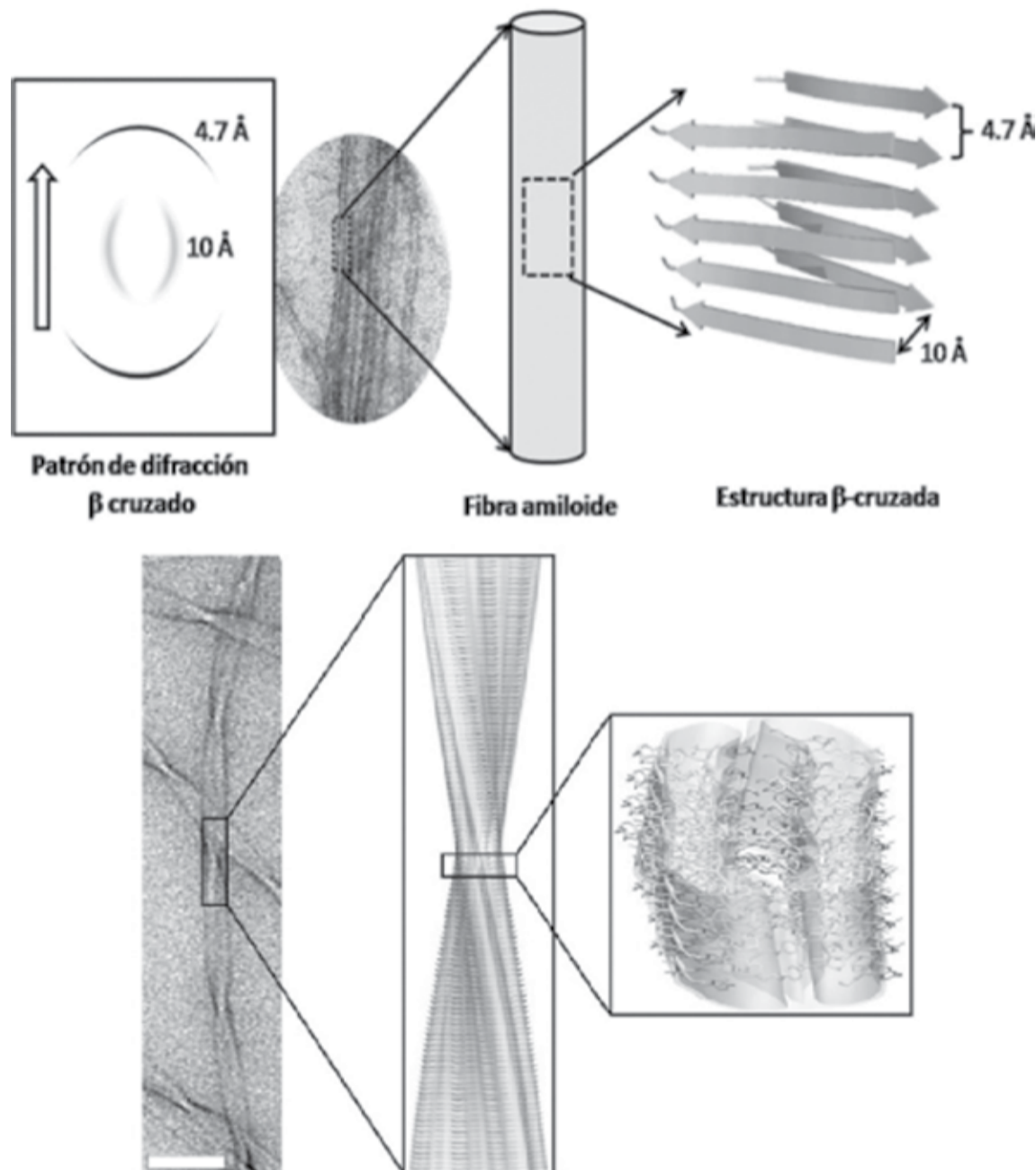


Figura 2: Características microscópicas generales de la fibra amiloide.

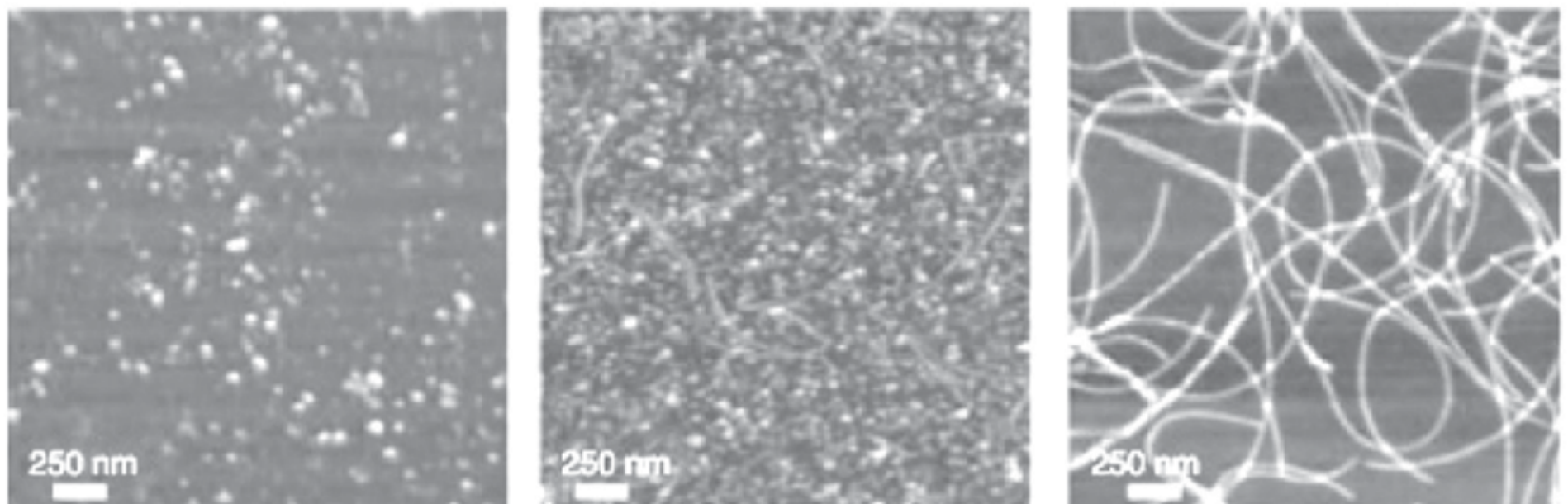


Figura 3: Formación de fibras amiloides de la α sinucleína características de la enfermedad de Parkinson.