



Tejiendo proteínas en fibras dañinas

M. en C. Edson N. Cárcamo Noriega
Dra. Gloria Saab Rincón
Instituto de Biotecnología, UNAM

Este trabajo fue originalmente publicado por los autores en el 2016 como

"Identification of fibrillogenic regions in human triosephosphate isomerase" en la revista PeerJ, La versión electrónica puede ser consultada en: <https://peerj.com/articles/1676.pdf> Contacto: gsa-

ab@ibt.unam.mx y edsoncar@ibt.unam.mx.

Agradecemos a Biotecnología en Movimiento, órgano de divulgación del Instituto de Biotecnología de la UNAM (haber aceptado compartir con la AC-Mor el texto (<https://biotecnologiaibtunam.wordpress.com>). Responsable: Agustín López Munguía, miembro de la AC-Mor.

¿Te imaginas celebrar tu cumpleaños número 100?

Los avances en la medicina han aumentado considerablemente la expectativa de vida de los seres humanos. Es paradójico que este aumento no necesariamente vaya acompañado de una buena calidad de vida. Cada vez es más frecuente escuchar que personas allegadas a nosotros padecen enfermedades de las que antes no se oía hablar como Alzheimer, Huntington, Parkinson, entre otras. Estas enfermedades -distintas entre ellas- tienen un origen común: la agregación de alguna proteína formando cúmulos de fibras. Los cúmulos se depositan en órganos importantes, lo que acaba destruyendo sus tejidos.

El mecanismo de acumulación se caracteriza por la formación de pequeños agregados compuestos de pocas moléculas de proteína (oligómeros) que al alcanzar una concentración crítica se ensamblan de manera exponencial en fibras maduras (agregados altamente organizados y compactos). Así, por ejemplo, en la enfermedad de Alzheimer, un fragmento de una proteína llamada β amiloide se agrega y genera placas en el cerebro de las personas, lo que resulta en la pérdida de la capacidad cognitiva y finalmente de la memoria. Estos agregados tienen la característica de ser resistentes a la degradación, por lo que su formación es irreversible y por eso las enfermedades relacionadas se consideran degenerativas. En el mejor de los casos sólo se puede detener su grado de avance. El beneficio de cualquier tipo de tratamiento depende de un diagnóstico temprano, antes de que haya ocurrido un daño masivo en el tejido afectado, ya sea el cerebro, los riñones, u otro órgano vital.

Las proteínas.

Pero, ¿por qué las proteínas, que son tan necesarias y útiles para el buen funcionamiento del organismo, en ocasiones pueden volverse agentes malignos? Las proteínas son moléculas que llevan a cabo un gran número de funciones en nuestro organismo. Son biopolímeros constituidos por aminoácidos unidos a través de enlaces llamados peptídicos y forman una cadena lineal, lo que constituye su estructura primaria. Conforme se sintetizan, las proteínas van adquiriendo unas formas en el espacio que los científicos denominan α -hélice (y se parece a un rizo largo de cabello), o β -plegada (lámina plegada en forma de zig-zag), esto conforma su estructura secundaria. Para que estas proteínas sean funcionales, es necesario que la cadena se pliegue sobre sí misma, estableciendo interacciones muy específicas entre sus aminoácidos (como puentes de hidrógeno, interacciones hidrófobas, puentes disulfuro, etc.), lo que da lugar a una estructura tridimensional particular o estructura terciaria. A este proceso se le conoce como plegamiento y está

¡NUEVO!

envios

Tu dinero *al instante.*

Recibe dinero desde Estados Unidos

Disfrutando de la seguridad que te brinda OXXO al depositarlo en tus tarjetas bancarias o Saldazo.

*Hasta \$1,000 pesos en efectivo y el resto a tarjeta.

WESTERN UNION

WU

Todos los días **de 8a a 8**

➔

¿Quieres un anuncio Clasificado GRATIS?

Compra tu periódico

La Unión

DE MORELOS

en las **tiendas**

"Más fácil no se puede"

llena tu cupón y deposítalo en los buzones ubicados en todas las tiendas oxxo del estado y en nuestras instalaciones.

¿Comentarios y sugerencias?, ¿Preguntas sobre temas científicos? CONTÁCTANOS: editorial @acmor.org.mx

regido por la información contenida en la secuencia de aminoácidos que componen a las proteínas y además por condiciones específicas de pH, temperatura, fuerza iónica, etc. (1)

agregación de las proteínas. Además, se sabe que el estado plegado de las proteínas no es estático, sino que fluctúa entre varias conformaciones, como si la molécula estuviera

sintetiza, ni en qué proporción se encuentran. Más aún, se sabe que existen aproximadamente 30,000 proteínas diferentes en el humano, donde cada proteína tiene una se-

o factores ambientales mutagénicos), así como por procesamiento proteolítico o modificaciones químicas (como la nitración) ocasionadas por estrés oxidativo, podría incrementarse la posibilidad de formar fibras y a largo plazo provocar alguna enfermedad amiloide.

Reconocer las regiones fibrillogénicas en proteínas humanas nos permite entender cómo las proteínas naturalmente evitan la agregación fibrilar y qué cambios podrían desestabilizar esta protección y promover agregados amiloides. En este sentido, al tener más información sobre las características de las regiones fibrillogénicas y de los mecanismos de agregación, permitiría conducir eventualmente a estrategias terapéuticas para la prevención de las enfermedades amiloides y quizá más tarde, en aquellas que conduzcan a la recuperación de los pacientes. Podríamos entonces, celebrar nuestro centenario con una mejor calidad de vida.

Lecturas recomendadas:

1.- Margarita Bernal Uruchurto. Aguas con el pelo. Las proteínas de tu cabellera. La Unión de Morelos <http://www.acmor.org.mx/?q=content/jaguas-con-el-pelo-las-prote%C3%ADnas-de-tu-cabellera>

2.- Agustín López Munguía. Sobre cómo descubrir un huevo. La Unión de Morelos <http://www.acmor.org.mx/?q=content/sobre-cómo-descubrir-un-huevo>.

3.- María Elena Rosas Valdés ¿Y si no se descuece el huevo? Sobre proteínas mal plegadas. La Unión de Morelos. http://www.acmor.org.mx/descargas/16_sep_19_huevo.pdf

Para actividades recientes de la Academia y artículos anteriores puede consultar: www.acmor.org.mx

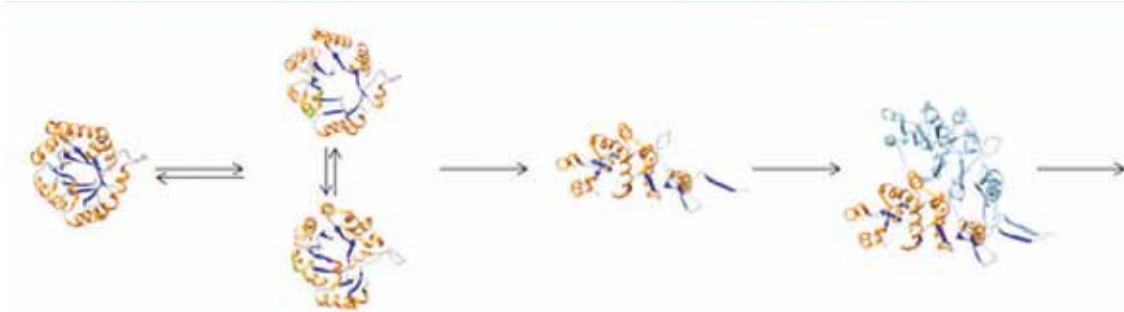


Figura 1. Representación de la formación de agregados fibrilares.

De izquierda a derecha se observa la relajación estructural de un Barril TIM donde el primer paso es reversible. Una mayor desestabilización de la estructura nativa da como resultado la desnaturalización parcial de la molécula hacia un intermediario fibrillogénico que se asocia intermolecularmente formando agregados fibrilares.

Agregación fibrilar de proteínas

En muchas proteínas existen secuencias de aminoácidos que promueven interacciones intermoleculares que se con-

“respirando”. Esta movilidad normalmente es sutil y rápida, lo que disminuye la probabilidad de exposición de regiones fibrillogénicas. No obstante, cuando se alte-

cuencia y estructura particular, así como una manera específica de plegarse, lo que hace muy difícil poder predecir procesos de agregación fibrilar que lleguen a ser patológicos.

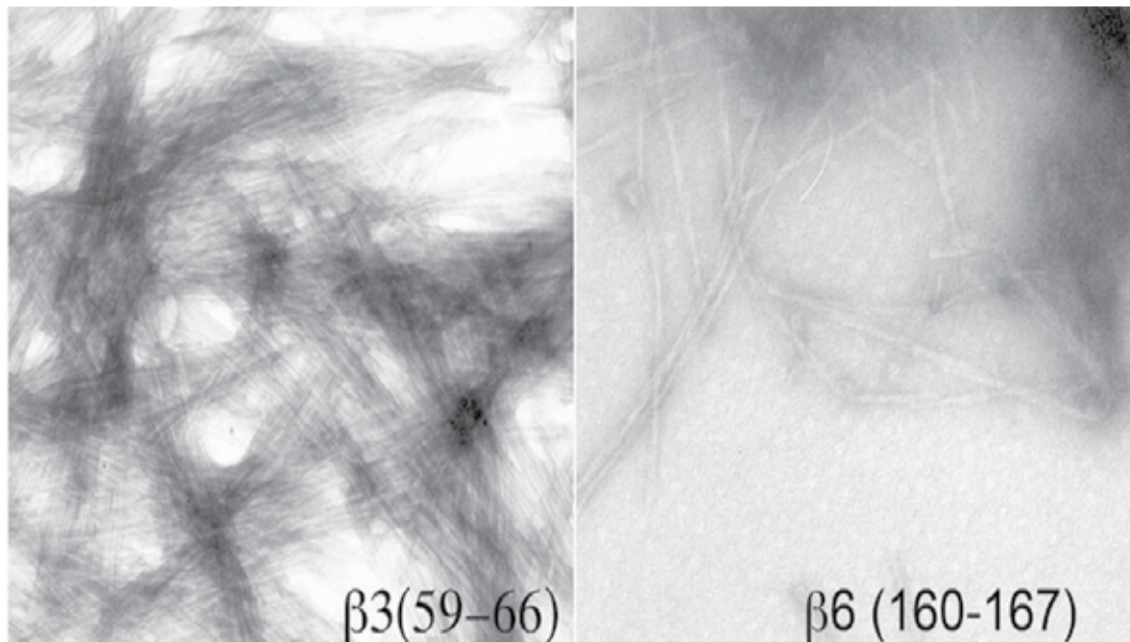


Figura 2. Micrografías de las fibras amiloides obtenidas con un fragmento de la proteína TIM que incluye sólo ocho aminoácidos (del 59 al 66 panel de la izquierda y del 160 al 167 en el panel de la derecha). La proteína de TIM completa tiene 250 aminoácidos. Las interacciones presentes en la estructura de la proteína completa hacen que estas regiones queden escondidas en el interior de la proteína y de esta manera protegidas de formar fibras amiloides.

sideran “aberrantes”, que normalmente no deberían ocurrir. Cuando estas interacciones llegan a ocurrir en nuestro cuerpo, dan lugar a los llamados “agregados fibrilares”, que debido a su estructura altamente organizada y compacta, no pueden ser degradados en nuestro organismo y empiezan a acumularse en tejidos, dañando su función. A estas secuencias se les conoce como “regiones fibrillogénicas” (2, 3). La evolución ha permitido la permanencia de estas regiones, aunque en proporciones mínimas; algunas veces, estas regiones se encuentran preferentemente en el interior de la molécula, evitando así la

ra la estabilidad de las proteínas ya sea por mutaciones en su secuencia, modificaciones postraduccionales (es decir, las que suceden después que se ha sintetizado la proteína) o bien por cambios en las condiciones ambientales: pH, temperatura, presencia de agentes desnaturalizantes, etc., algunas conformaciones de las proteínas llegan a exponer regiones fibrillogénicas internas y esto desencadena la agregación fibrilar (figura 1).

A pesar de los grandes avances en el estudio de la agregación fibrilar, aún no se conocen las regiones fibrillogénicas que existen en el amplio repertorio de proteínas que un individuo

Nuestros resultados muestran que la enzima triosa fosfato isomerasa, proteína recientemente encontrada en los depósitos proteicos de fibras amiloides en un paciente que murió de Alzheimer, tiene potencial fibrillogénico. Encontramos, además, que las características estructurales de la topología de barril TIM de la proteína logran evitar que la molécula en estado nativo se agregue (figura 2). Sin embargo, cuando estos mecanismos de protección (propios de la estructura espacial de la proteína) llegaron a ser afectados debido a mutaciones (hereditarias o adquiridas por la exposición a radiación UV

OBITUARIO

Brandon Villalobos Pérez

Falleció el día 6 de Diciembre de 2016 a la edad de 10 años.
Se Incineró a las 12:00 hrs. en el Crematorio Naser Morelos.

María de la Luz Cabrera Ramírez

Falleció el día 7 de Diciembre de 2016 a la edad de 67 años.
Se Incineró a las 6:00 hrs. en el Crematorio Naser Morelos.

Mercedes Estrada Castro

Falleció el día 7 de Diciembre de 2016 a la edad de 84 años.
Partió a las 8:00 hrs. Para su Inhumación en el Panteón Municipal de Tlacotepec, Gro.

Pedro Moyao Sámano

Falleció el día 8 de Diciembre de 2016 a la edad de 44 años.
Partió a las 10:00 hrs. Para su Inhumación en el Panteón Municipal de Jiutepec, Mor.

Adolfo Sánchez García

Falleció el día 8 de Diciembre de 2016 a la edad de 69 años.
Se Incineró a las 12:00 hrs. en el Crematorio Naser Morelos.

Idolina López Salas

Falleció el día 8 de Diciembre de 2016 a la edad de 79 años.
Partió a las 14:00 hrs. Para su Inhumación en el Panteón La Paz.

Rodrigo Flores Ariza

Falleció el día 8 de Diciembre de 2016 a la edad de 69 años.
Partió a las 15:00 hrs. Para su Inhumación en el Panteón Municipal de Jojutla, Mor.

Apolinar Torres Espinoza

Falleció el día 8 de Diciembre de 2016 a la edad de 62 años.
Se Incineró a las 18:00 hrs. en el Crematorio Naser Morelos.

Quienes en vida los Amaron,
Nunca los Olvidarán

AGENCIA FUNERARIA NASER MORELOS
Av. Domingo Diez # 203 Col. El Empleado
Cuernavaca, Mor.
Tels.: 311-92-23 / 24 / 25