

La lucha contra la agregación tóxica de proteínas, según Darwin

Científicos del BSC y del IRB Barcelona descubren que algunas uniones químicas dentro de las proteínas evitan la formación de agregados tóxicos.

El estudio arroja luz sobre cómo las proteínas han evolucionado para evitar la toxicidad celular.

14 Junio 2011

Las proteínas con puentes disulfuro forman fibras más estables y menos tóxicas que las que no los tienen.

Científicos liderados por el investigador ICREA del programa conjunto del Barcelona Supercomputing Center (BSC) y del Instituto de Investigación Biomédica (IRB Barcelona), Xavier Salvatella, han descubierto que determinadas uniones que mantienen plegadas las proteínas, llamadas puentes disulfuro, inducen la formación de agregados de proteínas más estables y menos tóxicos que los formados por proteínas sin estas uniones. Según los investigadores, estos resultados explicarían la mayor presencia de estos enlaces en las proteínas secretadas fuera de las células, que es donde pueden agregar más fácilmente. El trabajo, en el que han colaborado investigadores del Centro de Regulación Genómica de Barcelona (CRG), de la Universidad de Cambridge (Reino Unido) y de la Universidad de Liège (Bélgica), se ha publicado en la revista *Angewandte Chemie*, una de las más prestigiosas a nivel mundial en el campo de la química.

En un gran número de enfermedades, como el Parkinson o el Alzheimer, la muerte de las células está muy probablemente relacionada con la formación de agregados proteicos en forma de fibras amiloides. “A pesar de la importancia de estos depósitos, poco se conoce sobre la causa de su toxicidad, sobre porqué unas fibras son más tóxicas que otras o sobre los mecanismos por los que dañan las células. Un interés de nuestro laboratorio es entender todos estos procesos”, afirma Salvatella.

Uniones químicas para evitar muerte celular

Los enlaces disulfuro están presentes en el 65% de las proteínas que las células secretan al exterior y en algunas de las proteínas que forman estos depósitos. “Nos preguntamos por el papel de estas uniones en los procesos de agregación, por lo que decidimos eliminarlas y estudiar la morfología y la toxicidad de las fibras que formaban”, explica Salvatella.

Cuando los investigadores eliminaron estas uniones en una proteína modelo llamado lisozima vieron un aumento en la cantidad de agregados, pero “lo más sorprendente fue que las proteínas que tenían puentes disulfuro formaban fibras mucho más estructuradas, más estables y menos tóxicas que las que no los tenían”. Análisis computacionales desvelaron que estos enlaces son un denominador común en las

proteínas que tienden a formar agregados, y no una característica específica de un pequeño número de proteínas.

Pero, ¿qué ventaja ofrecen estas uniones? Según el estudio, evitan la formación de fibras, y si finalmente éstas se forman hacen que sean menos dañinas. "Al estar las fibras más estructuradas que las que no tienen estas uniones es más difícil que interfieran de forma negativa con lo que les rodea; otra posibilidad es que al ser más estables sea más difícil que se rompan en fragmentos pequeños seguramente muy tóxicos". Parece que estas uniones han evolucionado con las proteínas para ejercer de guardianes frente a la muerte celular.