

09 DE JUNIO DE 05

## Investigadores consiguen espiar por primera vez la columna del amiloide

Investigadores del Instituto Médico Howard Hughes han proporcionado la primera imagen detallada de la estructura del núcleo de los filamentos proteicos anormales que se encuentran en por lo menos 20 enfermedades devastadoras, que van desde Alzheimer hasta la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, versión humana de la “vaca loca”.

Las imágenes revelan que los filamentos forman una cremallera corta que está cerrada y atascada. Para hacerse una idea más real del aspecto que tienen las fibrillas, sin embargo, uno se debe imaginar una pila de cremalleras, cada una de las cuales está unida firmemente a la de abajo.

Los primeros detalles atómicos de los segmentos proteicos interconectados fueron publicados en el número del 9 de junio de 2005, de la revista *Nature*.

---

**"Para hacer algo sobre estas enfermedades, se tiene que poder observar las partes a nivel atómico."**

**- David Eisenberg**

---

En cada enfermedad, una proteína distinta se transforma en cordones mal plegados conocidos como fibrillas amiloideas. Los científicos creen que las distintas proteínas comparten una característica subyacente común que explica la forma en la que se ensamblan para formar las fibrillas persistentes que se pueden acumular en el cerebro y en otros tejidos.

“Para hacer algo sobre estas enfermedades, se tiene que poder observar las partes a nivel atómico”, dijo el autor senior David Eisenberg, investigador del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI) en la Universidad de California, en Los Angeles. “Sólo entonces se puede diseñar una forma para intervenir”.

El rasgo común de estas distintas proteínas fue descubierto hace más de treinta años. Pero incluso utilizando las tecnologías más avanzadas no se ha podido capturar otra cosa que una imagen borrosa.

“La llamamos la columna del amiloide”, dijo Eisenberg, quien es también director del Instituto de Estudios Genómicos y Proteómicos del Departamento de Energía de la UCLA. “Una pequeña parte de cada proteína forma la columna y el resto de la proteína cuelga hacia fuera en dominios globulares que decoran la columna y dan a la fibrilla su espesor y protuberancias. Una vez que estas fibrillas amiloideas se forman en tejidos o células, es muy difícil librarse de ellas”.

Ahora, él y sus colegas publican la primera imagen detallada de una versión de la característica nuclear compartida de la proteína. En este caso, se trató de un prión de levadura, una proteína mal plegada que además puede infectar a otras células u organismos, dijo la primera autora Rebecca Nelson, estudiante de doctorado. A diferencia de lo que ocurre en las personas, el prión de levadura causa una condición que puede ser beneficiosa. En las personas, los científicos no conocen la función de las fibrillas en el proceso patológico de la mayoría de las enfermedades asociadas, pero la formación de fibrillas está asociada con las enfermedades.

Según el experto en priones de levadura Jonathan Weissman, investigador del HHMI en la Universidad de California, en San Francisco, la determinación de esta estructura “es un logro monumental que abrirá una nueva era en el análisis estructural de los amiloides”.

El camino hacia el descubrimiento comenzó hace varios años, cuando la coautora Melinda Balbirnie había reducido la porción del prión que era necesaria para las fibrillas a sólo siete aminoácidos, los que se situaban en un extremo de la proteína completa. El llenar un tubo de ensayo con sólo esos retazos fue suficiente para formar cordones finos y cortos con las mismas características esenciales de la columna amiloidea común, estructura conocida como lámina beta cruzada.

Una vez que comienza, la estructura de una fibra amiloidea creciente es irresistible para otras proteínas idénticas o, como en este estudio, para los subcomponentes peptídicos cruciales. La columna de la fibrilla se alarga a medida que los pares de láminas betas cortas se entrelazan como los dientes de una cremallera.

Cuando Balbirnie agregó más péptidos al tubo de ensayo, encontró que se formaban microcristales y que iban al fondo del tubo de ensayo. Los cristales eran cerca de 50.000 veces más pequeños que los utilizados normalmente para determinar los detalles atómicos de la arquitectura de la proteína. Los investigadores intentaron una técnica matemática intensiva para analizar los microcristales. Esta mostró una imagen borrosa similar a otras fibrillas, lo que les indicó que estaban bien encaminados pero no les dio los detalles que

buscaban.

Nelson tomó el proyecto hace cuatro años. “Como los cristales eran tan pequeños, terminamos probando muchas técnicas”, dijo. “Formamos colaboraciones con expertos en esas áreas. Cada vez que teníamos una idea nueva, nos entusiasmábamos. Luego, cuando pudimos determinar la estructura, fue doblemente emocionante”.

El gran paso adelante se produjo cuando los investigadores empezaron a trabajar con el cristalógrafo europeo Christian Riekel, quien había diseñado y construido un haz de rayo X especial tan angosto como los cristales, y Anders Madsen, estudiante danés que trabaja en el sincrotrón en Francia que se especializaba en los métodos especiales de montaje y manipulación de las muestras para obtener buenos datos de la difracción de rayos X.

“Con el primer cálculo, pudimos ver la estructura y la forma en la que podríamos modelar los átomos en ese mapa”, dijo Nelson. “Ese fue el momento de revelación”.

La estructura detallada final es consistente, en sentido amplio, con otros modelos de baja resolución, tales como las dos láminas beta apiladas formadas por la cadena principal de aminoácidos. Lo que nos sorprendió fueron las cadenas laterales moleculares que dan a cada aminoácido su identidad única y que mantienen a los pares de láminas beta en formación.

Nelson sólo esperaba ver los extremos de las cadenas laterales que salían y que se tocaban entre sí, de la forma en que lo hacen en la hélice doble de ADN. En cambio, encontró conexiones interconectadas similares a las cremalleras y al cierre tipo Velcro.

“Esto da una explicación estructural sobre la razón por la que las fibras crecen casi infinitamente y sobre porqué los priones son infecciosos”, dijo Roland Riek del Instituto Salk. “Como en una cremallera, se tiene un extremo que nunca termina; siempre se tiene un sitio de unión libre para una fibra creciente”. En un artículo relacionado en *Nature*, Riek publicó que la habilidad infecciosa de un prión fúngico depende de la estructura de su lámina beta, que él propone tendría un aspecto similar a la estructura detallada del laboratorio de Eisenberg.

Otro descubrimiento interesante fue que el núcleo de la fibrilla es seco. “A las proteínas les encanta el agua”, dijo Eisenberg. “Cuando son solubles, hay agua a su alrededor. Cuando se forma la cremallera, el agua es empujada hacia fuera de la interfaz entre las dos láminas beta. Una vez que se tiene esta interfaz seca, es difícil de abrir. Imagínese intentando abrir dos pedazos largos de Velcro”.

En experimentos preliminares que se realizaron a continuación, Eisenberg y sus colegas han encontrado 10 segmentos cortos de otras proteínas amiloides

y priónicas de hámsteres, ratones y personas que exhiben el mismo comportamiento en el tubo de ensayo.

“Pensamos que virtualmente cualquier proteína se puede convertir en este tipo de estructura”, dijo Christopher Dobson de la Universidad de Cambridge, en el Reino Unido, quien escribió un comentario adjunto en *Nature*. “Éste es el primer modelo que da una imagen a nivel atómico de la forma en la que las moléculas se podrían apilar formando tal fibrilla”.