

21 DE SEPTIEMBRE DE 04

Fibras amiloideas crecen paso a paso

Investigadores han combinado sofisticadas técnicas bioquímicas y de procesamiento de imágenes para observar la forma en la que una proteína priónica de levadura se ensambla de forma escalonada para originar fibras amiloideas. Sus resultados sugieren que estas fibras estructuradas se forman al competir con los glóbulos amorfos que algunas personas piensan que pueden causar toxicidad en enfermedades amiloideas tales como el Alzheimer y el Parkinson. Los investigadores dicen que esto podría tener implicaciones importantes para los que diseñan drogas para prevenir la formación de las proteínas que dañan el cerebro en esas enfermedades.

Los investigadores publicaron sus resultados en el número de octubre de 2004 de *Public Library of Science Biology*. El grupo fue conducido por el investigador del Instituto Médico Howard Hughes, Jonathan S. Weissman, quien se encuentra en la Universidad de California, en San Francisco. El investigador del HHMI, Ronald D. Vale, también de UCSF, fue coautor del artículo.

Mediante la utilización de levaduras, Weissman y sus colegas investigaron el mecanismo por el cual una proteína priónica ensambla polipéptidos individuales para formar fibras amiloideas largas. Estas fibras son similares a las placas amiloideas que obstruyen los cerebros de pacientes con las enfermedades de Alzheimer o de Parkinson.

"El proceso de formación de amiloides parece estar involucrado en las enfermedades, quizás tanto como los conglomerados mismos."

- Jonathan S. Weissman

A diferencia de bacterias y virus, los priones sólo consisten en proteínas aberrantes que se pliegan inadecuadamente originando formas que, a su vez, hacen que las proteínas normales se plieguen inadecuadamente. En infecciones por priones en mamíferos, estas proteínas anormales e insolubles activan la formación de conglomerados de proteínas, produciendo una placa que puede matar a las células cerebrales. En seres humanos, el conglomerado causa enfermedades mortales que destruyen el cerebro, tales como la

enfermedad Creutzfeldt-Jakob y el kurú; en animales causa la encefalopatía espongiforme bovina (enfermedad de la vaca loca) y el scrapie.

Sin embargo, en las células de levadura que Weissman y sus colegas utilizaron como modelos de investigación el prión insoluble simplemente altera el metabolismo celular. Además de ofrecer un modelo para estudiar priones, el sistema levadura también proporciona un excelente modelo para el crecimiento y la agregación de proteínas amiloideas, dijo Weissman. El estudio de este proceso podría ser importante para la comprensión de enfermedades amiloideas, dijo.

Los estudios iniciales que se realizaron para comprender la formación amiloidea compararon el proceso con la formación del citoesqueleto de la célula -mecanismo más conocido que se llama polimerización por nucleación, en el cual las proteínas citoesqueléticas (actina y tubulina) se aglutinan formando fibras largas-. Los experimentos de varios laboratorios, sin embargo, revelaron que este proceso no podría explicar la formación amiloidea.

La formación amiloidea también fue asociada con la acumulación transitoria de moléculas intermedias que se piensa causan enfermedades. “El proceso de formación de amiloides parece estar involucrado en las enfermedades, quizás tanto como los conglomerados mismos”, dijo Weissman. “De modo que la comprensión de por qué algunas proteínas forman amiloides y se aglutinan y bajo qué condiciones ocurre eso, y los procesos intermedios que están involucrados, es crítica para poder determinar qué es lo tóxico de los amiloides y cómo se podría afectar la patología que causan. No obstante, a pesar de la importancia de este proceso, sabemos poco sobre el mecanismo subyacente por el cual los amiloides se forman y crecen”.

Por ejemplo, dijo Weissman, se está acumulando evidencia de que no es la placa misma la que es tóxica, sino que lo son los oligómeros que son más pequeños y más amorfos que acompañan típicamente la formación de la placa. Pero se desconoce por qué se forman tales oligómeros y cuál es la función que desempeñan en la producción de placas amiloideas.

Weissman y sus colegas se propusieron comprender la dinámica de la forma en la que se ensamblan las piezas del rompecabezas amiloideo. Analizaron el ritmo de ensamblaje de la proteína priónica de levadura y la forma en la que varió con distintas concentraciones de fibra y de unidades individuales, o monómeros, que se agregan a las fibras en crecimiento. Los investigadores también exploraron una característica particularmente desconcertante de la formación amiloidea: el hecho de que la agitación acelera dramáticamente el proceso.

Recurriendo a la experiencia del laboratorio de Vale, los científicos complementaron estos estudios indirectos con “tecnología de fluorescencia

de una sola molécula” para observar el crecimiento de la fibra directamente. Mediante esta técnica, primero se marca una fibra inmovilizada con una molécula fluorescente. Cuando se marcan segmentos amiloideos más cortos o monómeros con una molécula fluorescente de un color distinto y se agregan a la fibra inmovilizada, los investigadores pueden observar el crecimiento de la fibra.

Las metodologías analíticas revelaron que las fibras amiloideas de levadura crecen mediante el agregado individual de monómeros -en lugar del ensamblaje de oligómeros globulares y amorfos-. Por lo tanto, dijo Weissman, si los glóbulos oligoméricos son, en efecto, las moléculas tóxicas, se forman al competir con las fibras estructuradas en lugar de ser intermedios claves en la formación de las fibras. Tal posibilidad podría tener implicancias en el tratamiento de enfermedades amiloideas, tales como el Alzheimer y el Parkinson, dijo.

“Investigadores ahora están buscando drogas que eviten que se formen los amiloides, para tratar estos trastornos”, dijo Weissman. “A pesar de que es muy especulativo en este momento, si tales drogas favorecieran la producción de más oligómeros, que son tóxicos, entonces esas drogas podrían realmente tener el efecto opuesto al esperado. Por el contrario, las drogas que estimulan la formación rápida de un amiloide relativamente inerte y estable podría agotar los oligómeros tóxicos y por lo tanto ser beneficiosa”, dijo.

Weissman enfatizó que estudios básicos sobre la formación amiloidea deben extenderse más allá del modelo de prión en levadura antes de que el mecanismo de agregado de monómero se pueda considerar general. Por lo tanto, él y sus colegas ahora están estudiando el mecanismo de formación de otras proteínas amiloideas, incluyendo los detalles moleculares de cómo los monómeros individuales se unen a una fibrilla en crecimiento.