

01 DE AGOSTO DE 03

Investigadores descifran la estructura de importante blanco de ataque de droga

Un trabajo de 12 años ha dado sus frutos ya que los investigadores están develando las primeras imágenes estructurales detalladas de un tipo de proteína que funciona de una forma generalmente similar a la de la proteína diana del Prozac y del Prilosec, dos de las drogas más prescritas del mundo.

La proteína pertenece a una clase de moléculas llamadas proteínas de transporte de membrana, cuyo principal trabajo es el de mover moléculas tan diversas como nutrientes y neurotransmisores a través de la membrana celular. Las proteínas de transporte de membrana desempeñan una función tan vital en la célula que se piensa que problemas en las mismas generan numerosas enfermedades, como depresión, apoplejía y diabetes.

En un artículo publicado en el número del 1 de agosto de 2003, de la revista *Science*, un equipo de investigación conducido por el investigador del Instituto Médico Howard Hughes, H. Ronald Kaback, de la Universidad de California, en Los Angeles, So Iwata y Jeff Abramson, de la Universidad Imperial de Londres, informa que ha resuelto la estructura tridimensional de una proteína de transporte de membrana bacteriana llamada lactosa permeasa (LacY). Esta proteína es la representante más estudiada de la "superfamilia facilitadora principal" de proteínas de transporte de membrana, dijo Kaback. LacY utiliza la energía de un gradiente de protones electroquímico para producir la acumulación de la lactosa, un azúcar, a través de la membrana celular.

"Lo más importante de esta estructura es que hemos demostrado que se puede lograr, dado que por largo tiempo muchos han temido intentar descifrar la estructura de estas proteínas."

- H. Ronald Kaback

En sus estudios, los investigadores intentaron crear cristales con la proteína LacY para analizarlos utilizando cristalografía de rayos X. Mediante esta técnica analítica ampliamente utilizada, se emiten rayos X a través de los cristales purificados de una proteína. Se deduce la estructura tridimensional de la proteína cristalizada mediante el análisis del patrón de difracción de rayos X causado por los átomos de la proteína.

Kaback dijo que él y sus colegas pasaron varios años de frustraciones intentando cristalizar la proteína LacY normal o “de tipo salvaje” -proceso increíblemente difícil debido a la complejidad y a la naturaleza “blanda” de la molécula-. Mientras tanto, experimentos minuciosos mediante los cuales estudiaron los efectos de mutaciones sutiles en la proteína proporcionaron considerable evidencia indirecta sobre la forma en la que la proteína de transporte podía funcionar. Pero los investigadores sabían que sólo una estructura tridimensional produciría evidencia concluyente sobre la forma en la que la proteína funcionaba para “cotransportar” protones y lactosa.

Finalmente, los investigadores identificaron una proteína mutante particularmente intrigante -en la que un aminoácido había sido alterado-. Esta mutante une azúcares de tipo lactosa, pero no puede transportarlos.

“Después de doce años, comencé a pensar que si esta mutante une y no transporta, debería estar favoreciendo una conformación, que hace que no se pueda mover tanto”, dijo Kaback. Por lo tanto, él y sus colegas pensaron que la proteína mutante podría ser, en realidad, lo suficientemente estable como para poder ser cristalizada.

En efecto, Abramson logró cristalizar la proteína mutante, permitiéndole al laboratorio de Iwata iniciar la labor de obtener una estructura tridimensional.

El resultado, dijo Kaback, fue muy importante para comprender la forma en la que funciona la proteína. “Necesitábamos esa estructura”, dijo. “Sin la estructura no se puede obtener el mecanismo, aunque teníamos una idea aproximada de cómo era su aspecto”.

Kaback dijo que la estructura resultante confirmó una cantidad sorprendente de información que había sido obtenida a partir de estudios indirectos anteriores de la estructura y de la función de la proteína. “Es sorprendente cuanta información resultó ser correcta”, dijo. “La parte de unión y translocación de protones es casi correcta. Considero que éste es un maravilloso ejemplo de cómo uno puede beneficiarse de un comportamiento obsesivo compulsivo y de pura suerte de principiantes”.

La estructura reveló que LacY consiste de una serie de estructuras helicoidales irregulares que pasan a través de la membrana celular y anclan la

proteína. “Lo más sorprendente es la irregularidad de las hélices”, dijo Kaback. “El dogma anterior establecía que las hélices transmembrana tenían que ser cuerpos rígidos y perpendiculares al plano de la membrana. Pero observamos que las hélices estaban arqueadas y que tenían forma de s, y que estaban partidas”.

A Kaback también le sorprendió la existencia de una gran cavidad llena de agua en el centro de LacY que mira hacia el interior de la célula y la simetría inesperada en los dos grupos de seis segmentos proteicos helicoidales que perforan la membrana.

Lo que es más importante, dijo Kaback, es que la estructura de LacY sugiere la forma en la que los aminoácidos de la proteína unen al azúcar y a un protón y los escoltan a través de la membrana. El proceso involucra una coreografía intrincada de interacciones en las cuales los aminoácidos que participan realizan sus funciones precisas, mientras que la cavidad llena de agua de la proteína cambia de una conformación que mira hacia el exterior a una que mira hacia el interior. Y finalmente, después de que se ha completado el transporte a través de la membrana, la proteína vuelve a su estado “inicial”, lista para el siguiente transporte.

Según Kaback, la resolución de la estructura de LacY es un logro que probablemente tendrá repercusiones importantes para una amplia gama de estudios de proteínas de transporte de membrana. “Lo más importante de esta estructura es que hemos demostrado que se puede lograr, dado que por largo tiempo muchos han temido intentar descifrar la estructura de estas proteínas”, dijo.

“Pienso que esto representa un cambio de paradigma importante en el campo, porque estas proteínas son increíblemente importantes. El treinta por ciento del genoma codifica para las proteínas de membrana, la mayoría de las cuales son proteínas de transporte. Y creo que se puede esperar que en veinte años todas las proteínas solubles que puedan ser cristalizadas, lo serán”.