

21 DE AGOSTO DE 03

Doble vida de una proteína mortal

Los investigadores han encontrado que una muy conocida proteína involucrada en la muerte celular podría, en realidad, llevar una doble vida haciéndose pasar por pieza integral de la maquinaria que convierte la glucosa en energía. Los investigadores dijeron que sus resultados indican que la proteína podría estar involucrada en algunas formas de diabetes familiar.

El equipo de investigación, conducido por el investigador del Instituto Médico Howard Hughes [Stanley J. Korsmeyer](#), publicó sus resultados en el número del 21 de agosto de 2003, de la revista *Nature*. El autor principal del artículo fue Nika N. Danial, estudiante postdoctoral en el laboratorio de Korsmeyer, en el Instituto para el Cáncer Dana-Farber en la Facultad de Harvard.

La apoptosis, también conocida como muerte celular programada, es el mecanismo por el cual se eliminan las células innecesarias o defectuosas. La proteína central del nuevo estudio se llama BAD, la que se demostró hace varios años activaba la apoptosis.

Nika Danial inició su estudio simplemente como una expedición científica para buscar el “hogar” de BAD en las mitocondrias, que son las centrales eléctricas de la célula. “Nika se planteó la audaz pregunta de si existe una lógica para la localización de esta vía apoptótica en la superficie de organelas tales como las mitocondrias”, dijo Korsmeyer. “Se centró en BAD, porque sabíamos que su función apoptótica se activaba y desactivaba por medio de fosforilación, y un artículo anterior de nuestro laboratorio demostraba que la quinasa inducida se ubicaba en la membrana mitocondrial”.

En una serie de experimentos técnicamente exigentes, Danial aisló las mitocondrias de células hepáticas. Ella determinó que BAD existía en un complejo ubicado en la membrana mitocondrial, junto con las enzimas que agregan o quitan grupos fosfatos del complejo.

Los investigadores se sorprendieron al descubrir que cuando se anulaba el gen *BAD* en ratones, el complejo enzimático que contenía a BAD se desarmaba. “Esperaba encontrar una leve disminución en el tamaño del complejo en los ratones que carecían de BAD, pero en cambio todo el complejo parecía deshacerse”, dijo él.

“Pero la gran sorpresa fue cuando Nika descubrió la enzima glucoquinasa en el complejo”, dijo Korsmeyer. La glucoquinasa es la enzima clave que cataliza la etapa inicial de la glicólisis -la ruptura de la glucosa para que produzca las moléculas que contienen energía y que activan el metabolismo celular-. Los investigadores también identificaron en el complejo a una proteína llamada “proteína quinasa A de anclaje” que podría ayudar a unir el complejo a la estructura celular a la cual éste proporciona energía.

En estudios adicionales, los investigadores determinaron que BAD era necesaria para que la glucoquinasa cumpla su función normal de deshacer la glucosa. Una observación notable de los estudios, dijo Korsmeyer, fue que los ratones que carecían de BAD o que tenían BAD que no podía ser fosforilada, presentaban defectos en el metabolismo de la glucosa similares a los observados en la diabetes. Los científicos también encontraron que la presencia o ausencia de glucosa afectaba la activación de BAD en ratones.

Teniendo en cuenta todos estos resultados, los investigadores supusieron que BAD podría llevar dos vidas -una como pieza integral de la maquinaria de producción de energía de la célula y la otra como “centinela” que activa la muerte celular cuando esa maquinaria metabólica se vuelve anormal-.

“Antes de este estudio, sabíamos que dos cosas importantes para que las células permanezcan vivas eran el metabolismo, que depende mucho del azúcar, y la regulación de la vía apoptótica principal”, dijo Korsmeyer. “Y la mayor parte de la evidencia indicaba que serían acontecimientos separados y disecables. Lo que Nika ha hecho es darnos la primera evidencia de que existe una coordinación entre las dos vías dentro de este distintivo complejo multiproteico”.

Los investigadores están trabajando con el investigador del HHMI [Gerald Shulman](#) de la Universidad de Yale para explorar en ratones si el malfuncionamiento de BAD puede causar diabetes. También están comenzando estudios en colaboración para determinar si las proteínas BAD defectuosas podrían tener una función en la diabetes familiar de los seres humanos.

Visto desde una perspectiva global, dijo Korsmeyer, “podría ser posible que la regulación del metabolismo para alterar la susceptibilidad de las células a la apoptosis sirva para promover o inhibir la muerte celular con el fin de tratar el cáncer u otras enfermedades”.