

25 DE AGOSTO DE 2000

Nuevo modelo sugiere cómo se forman los priones

Investigadores del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI) en la Universidad de Chicago han identificado un nuevo mecanismo por el cual proteínas infecciosas en levadura, llamadas priones, replican sus estructuras. El descubrimiento puede proporcionar un modelo general para entender cómo se lleva a cabo la agregación de proteínas en varias enfermedades humanas, incluyendo la enfermedad de Alzheimer.

En un artículo publicado en el número del 25 de agosto de 2000, de la revista *Science*, la investigadora del HHMI, Susan L. Lindquist y sus colegas en la Universidad de Chicago informaron que los priones producen fibras amiloideas para perpetuarse, por medio de un modelo que el equipo de Lindquist llama conversión conformacional nucleada.

"Durante los últimos 40 años se han desarrollado modelos teóricos generales para describir varios procesos de autoensamblaje de proteínas, pero en realidad nadie tenía idea sobre cómo las proteínas priónicas se ensamblaban, formando las fibras amiloideas."

— Susan Lindquist

El equipo de Lindquist estudió el dominio crítico de Sup35, un prion de levadura que habían descubierto previamente podía transmitir características hereditarias de una generación de levadura a la siguiente. Los priones de levadura son conceptualmente similares a los priones de mamíferos, que han ganado notoriedad por sus funciones en enfermedades humanas fatales que destruyen el cerebro, tales como la de Creutzfeldt-Jakob y el kurú, y en las enfermedades animales tales como el scrapie y la encefalopatía espongiforme bobina o "enfermedad de la vaca loca".

Los priones de levadura y de mamíferos transmiten fenotipos a través de interacciones entre proteínas, en las cuales una proteína priónica formada anormalmente influye para que su contraparte normal asuma una forma anormal. En la infección priónica de mamíferos, tales formas anormales e

insolubles producen los agregados proteicos que destruyen a las células cerebrales. En células de levadura, la proteína priónica insoluble no es mortal; simplemente altera la capacidad funcional de la célula.

Aunque ha habido mucho interés en los priones, los investigadores todavía no saben cómo se lleva a cabo el montaje del prion. "Durante los últimos 40 años se han desarrollado modelos teóricos generales para describir varios procesos de autoensamblaje de proteínas, pero en realidad nadie tenía idea sobre cómo se ensamblaban las proteínas priónicas, formando las fibras amiloideas", dijo Lindquist. Los modelos generales sugieren que Sup35 se podía convertir en fibras amiloideas, creciendo a partir de elementos únicos de proteína, llamados monómeros; ensamblándose en un molde o juntándose en un "núcleo", como lo que ocurre en el crecimiento de cristales a partir de su punto de origen. La comprensión del mecanismo de ensamblaje amiloideo proveerá beneficios considerables, dijo Lindquist.

"Los priones mamíferos constituyen una amenaza seria para la salud, así que es importante entender cómo se propagan. Si nuestro trabajo se extiende a los priones mamíferos, tal conocimiento podría ofrecer vías potenciales de tratamiento", dijo. "También, a pesar de no tener la certeza, al menos algunos otros amiloides implicados en enfermedades tales como la enfermedad de Alzheimer se podrían ensamblar de esa manera".

"Finalmente, el prion de levadura representa un modo enteramente nuevo de herencia que no depende del genoma, sino de las proteínas. Tal mecanismo probablemente tendrá una amplia influencia en la comprensión de algunos fenómenos biológicos básicos".

En sus experimentos, los científicos utilizaron una variedad de técnicas analíticas, tales como microscopía de fuerza atómica y estudios bioquímicos, para entender los cambios estructurales básicos que ocurrían a medida que Sup35 se autoensamblaba. Los científicos también midieron el tiempo que llevaba el curso del proceso de ensamble, así como los efectos que tenían las concentraciones variables de la proteína Sup35 soluble, en la capacidad de Sup35 para ensamblarse formando las fibras. Experimentos iniciales eliminaron rápidamente de la discusión al modelo del mecanismo de conversión del monómero dirigido, dejando como posibles modelos al de subensamblaje por moldeado y al de formación nucleada.

Un descubrimiento particularmente asombroso, dijo Lindquist, fue que el índice de ensamblaje no parecía ser dependiente de la concentración de proteína soluble. "Esta falta de dependencia de la concentración era muy inusual", dijo. "Simplemente no cabía con ninguno de los modelos restantes. Si no hubiéramos tenido a tres personas en el laboratorio haciendo el mismo experimento y obteniendo los mismos resultados, pienso que no lo hubiera creído".

Resultados de manipulaciones experimentales adicionales de las condiciones de ensamblaje llevaron a los científicos a proponer un nuevo modelo para explicar sus resultados. Llamaron a su modelo conversión conformacional nucleada (NCC, por sus siglas en inglés), y postularon que los dominios

individuales del prion Sup35 soluble oscilan entre diversas conformaciones estructurales en solución y no pueden encontrar la forma correcta de plegarse por sí mismos. "Pero cuando un grupo de estas proteínas oscilantes se reúne, proporciona un ambiente diferente y unas con otras se ayudan para conseguir el plegamiento apropiado", dijo Lindquist. "Una vez que un grupo de estas proteínas ha formado un origen o núcleo estable, las proteínas nuevas se unen a las exitosas y adquieren la misma estructura. Los complejos iniciales son como gotas de pegamento, como una resina plástica que todavía no ha endurecido. "Una vez que se endurecen, pueden recolectar a otras gotas y transformarlas en fibras amiloideas", dijo.

"Sugerimos que esta proteína particular-y probablemente al menos algunos otros amiloides implicados en las enfermedades humanas-es inusual ya que permanece sin tener una estructura por períodos muy largos de tiempo", dijo Lindquist. "No puede resolver cómo conseguir una estructura estable hasta que se ensambla con otras proteínas en una especie de complejo fundido. Y dentro de ese complejo, la estructura se estabiliza".

En efecto, las gotas de la proteína son tan frágiles que si crecen demasiado pueden romperse, lo que puede ayudar a explicar por qué las concentraciones más altas de proteína tienen poco efecto en la velocidad de montaje de la fibra, dijo Lindquist.

Lindquist y sus colegas están planeando el próximo trabajo para explorar otras proteínas productoras de amiloides para determinar si utilizan el mismo mecanismo de ensamblaje. "Mi predicción es que habrá una clase de proteínas formadoras de amiloides que también tienen esta misma tendencia a existir en solución como espirales al azar", dijo. "Estas pueden incluir proteínas tales como las implicadas en la enfermedad de Parkinson".

También, dijo, una detallada comprensión del mecanismo del NCC podría ser aplicada para la creación de "nanoaparatos" a base de proteínas, máquinas del tamaño de una molécula que podrían utilizarse como componentes de computadoras, de sensores o de otras máquinas infinitesimalmente pequeñas