

24 DE JUNIO DE 04

Investigadores descubren un canal de desecho de proteínas

Unos investigadores han descubierto un tipo de canal intracelular que es responsable de dirigir las proteínas plegadas incorrectamente y otras basuras celulares hacia el sitio apropiado de desecho dentro de la célula.

El descubrimiento de la proteína tipo canal Derlina-1 representa un hito para los investigadores que han estado trabajando durante muchos años para descubrir las proteínas claves que están involucradas en la eliminación de proteínas que funcionan incorrectamente. Derlina-1 también es un blanco de ataque del secuestro de la maquinaria de eliminación de desecho celular que realiza el citomegalovirus, virus que los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades estiman que infecta al 50-85 por ciento de los adultos de hasta 40 años en los Estados Unidos. El virus se protege contra el ataque del sistema inmune engañando al sistema de desecho de forma tal que descarte a las proteínas importantes para la defensa inmune como si fueran basura que debe ser desechada.

Los investigadores dijeron que descubrimientos adicionales sobre la maquinaria que transporta a las proteínas plegadas incorrectamente podría ofrecer una mejor comprensión sobre una gama de enfermedades hereditarias, incluyendo la fibrosis quística, en la cual las proteínas plegadas incorrectamente se degradan antes de que puedan asumir su función normal.

"Fue una gran sorpresa cuando se descubrió hace sólo aproximadamente diez años que la mayoría de tales proteínas son transportadas nuevamente hacia el citosol y que son degradadas allí por la maquinaria del proteosoma."

Los nuevos descubrimientos sobre la maquinaria de desecho de proteínas fueron divulgados en dos artículos publicados en el número del 24 de junio de 2004, de la revista *Nature*. El investigador del Instituto Médico Howard Hughes [Tom A. Rapoport](#) en la Facultad de Medicina de Harvard condujo un grupo de investigación; Hidde L. Ploegh, quien también se encuentra en Harvard, condujo el segundo grupo.

Ambos grupos se encontraban explorando la maquinaria que subyace a un fenómeno conocido como retrotranslocación en el retículo endoplásmico (RE) de la célula. El RE es una membrana altamente enroscada dentro de la célula a través de la cual las proteínas se “translocan” después de ser sintetizadas en el citosol de la célula. Una vez que se encuentran en el RE, las proteínas se pliegan en formas funcionales y se marcan para ser transportadas a distintos lugares dentro de la célula.

Resulta que, sin embargo, la célula utiliza la retrotranslocación para encargarse de las proteínas plegadas incorrectamente, que deben ser destruidas antes de que dañen a la célula. “Se pensaba inicialmente que las proteínas plegadas incorrectamente en el RE se degradaban en el interior del mismo”, dijo Rapoport. “Por lo tanto, fue una gran sorpresa cuando se descubrió hace sólo aproximadamente diez años que la mayoría de tales proteínas son transportadas nuevamente hacia el citosol y que son degradadas allí por la maquinaria del proteosoma. Por lo tanto, en lugar de inventar otro sistema de degradación dentro del RE, la célula utiliza la misma maquinaria”, dijo.

No obstante, hasta ahora la maquinaria que utiliza la célula para transportar proteínas plegadas incorrectamente a lo largo de la membrana del RE para que se degraden ha seguido siendo en gran parte un misterio. En su artículo de *Nature*, Ploegh y sus colegas describen la metodología que utilizaron para identificar a Derlina-1 como componente importante de la retrotranslocación. Para identificar a Derlina-1, los investigadores marcaron una proteína, llamada US11, que utiliza el citomegalovirus para desviar a las proteínas del sistema inmune para que se retrotransloquen del RE. El seguimiento de la forma en la que la proteína viral marcada se une a la maquinaria de retrotranslocación reveló la presencia de la anteriormente desconocida Derlina-1 -contraparte mamífera de una proteína similar en levadura-.

Rapoport y sus colegas utilizaron una metodología alternativa, descrita en su artículo de *Nature*, que los llevó a descubrir a Derlina-1. Trabajos realizados anteriormente por el primer autor del artículo, Yihong Ye, había revelado que una enzima llamada p97 es parte de la maquinaria del citosol que “tira” la proteína que será degradada de la membrana del RE. Como pensaban que probablemente p97 interactuaba con un receptor en la membrana de RE, los investigadores utilizaron a p97 como un tipo de anzuelo molecular para aislar a la proteína receptora -que resultó ser Derlina-1-. En el proceso, los investigadores también descubrieron un segundo componente de la maquinaria de retrotranslocación, al que llamaron VIMP.

En experimentos adicionales, los investigadores establecieron que Derlina-1 y VIMP están involucrados en el secuestro viral de la maquinaria de retrotranslocación que se realiza mediante la proteína US11.

Los coautores Chi Yun y David Ron de la Facultad de Medicina de la Universidad de Nueva York condujeron estudios en lo que se utilizó al gusano redondo *C. elegans* para explorar las consecuencias de bloquear la expresión de Derlina-1. Encontraron que el bloqueo de Derlina-1 induce una forma de estrés celular que tiene lugar cuando las proteínas plegadas incorrectamente se acumulan en el RE. Estos descubrimientos proporcionaron evidencia adicional de que Derlina-1 es un componente central de la retrotranslocación.

Los investigadores han formulado un modelo de la forma en la que funciona la maquinaria de retrotranslocación. Sugieren que la maquinaria se activa cuando la proteína viral US11 -o una molécula celular similar que reconozca proteínas plegadas incorrectamente- marca a una proteína para que sea retrotranslocada, dijo Rapoport.

“Pensamos que Derlina-1 forma un canal en la membrana del RE y que se asocia a la proteína VIMP, que se extiende hacia el citosol. Luego, VIMP recluta a p97, sobre la cual tenemos buenos motivos para creer que tira de la proteína hacia el interior del citosol para que pueda ser entregada al proteosoma para ser degradada”.

Estudios futuros en el laboratorio de Rapoport se concentrarán en la identificación de las proteínas celulares que sean las contrapartes de la proteína viral US11. Además, los investigadores intentarán identificar al compañero de interacción de p97 en levaduras, donde no existe VIMP.