

Proteínas claro de luna o multitarea

Alejandro Soto Ospina¹

Un claro de luna se concibe como un fenómeno astronómico en donde la luna emite una intensidad muy alta de luz, debido al reflejo del sol. Así, la luna imita la función del sol, a pesar de estar de noche y este es el principio básico con el que se pretende explicar el efecto de mutaciones genéticas en enfermedades neurodegenerativas.

Las proteínas son macromoléculas que tienen vital importancia en los sistemas biológicos, realizando la gran mayoría de las funciones en los seres vivos. Pero su alcance no solo viene dado por este enfoque celular y sistémico, sino que también como los sistemas enzimáticos, han sido empleados en procesos productivos y eficiencia de reacciones (catalizadores). Las proteínas como uno de los productos generados en el flujo de la información que parte desde el ácido desoxirribonucleico (ADN) son el producto analógico cuya funcionalidad se debe a su forma tridimensional y allí está la clave en el entendimiento de su función.

Existen enfermedades de índole familiar o hereditario, cuyo origen es genético y se

caracterizan por variaciones en la secuencia del ADN en regiones que codifican para proteínas, las cuales pueden tener efectos estructurales en las proteínas o enzimas. Estos cambios estructurales pueden estar relacionados con delecciones (Ausencia de un fragmento de la proteína o de un aminoácido), inserciones por que se agrega un aminoácido o cambios de aminoácido no sinónimo (aminoácido diferente) o cambios sinónimos (el mismo aminoácido, pero diferente codón de nucleótido). Las enfermedades neurodegenerativas, específicamente en la enfermedad de Alzheimer familiar, se tienen más de 470 mutaciones reportadas en las bases de datos para genes que codifican para las proteínas presenilina-1, presenilina-2 y proteína precursora de amiloide. Las cuales, se caracterizan porque los pacientes presentan deterioro cognitivo a edades menores de los 65 años, con problemas para seguir instrucciones, leer, mantener una conversación sin caer en ciclos repetitivos e incluso dejar de reconocer familiares y su propio rostro. Esta enfermedad específicamente hablando, se caracteriza porque el marcador es el péptido

¹ Catedrático de Unilasallista en la Unidad de Ciencias Básicas e investigador asociado para los grupos de genética molecular (GenMol) y al grupo de Neurociencias de Antioquia (GNA) de la Universidad de Antioquia.

amiloide (cadena corta de aminoácidos con tamaño de 40 a 42) que se agrega para producir unos depósitos de proteína que se conocen como las placas amiloides y los ovillos neurofibrilares, producidos por la hiperfosforilación de la proteína tau. En la literatura existen reportes de variantes missenses, que no cambian mucho en la cantidad de agregados de proteína y como no varía el marcador de la enfermedad de Alzheimer, entre cerebros posmortem sin la enfermedad y los casos con mutaciones en presenilina-2 y el único factor diferenciador es el metabolismo del calcio, por lo que se considera la pregunta: ¿Por qué se están neurodegenerando?

Para responder esta pregunta e interiorizando la teoría de proteínas multitarea, se define que existen proteínas que pueden cumplir más de una función asociada como ligar o romper enlaces, reacciones de óxido-reducción, hidrólisis, entre otras. Por ejemplo, para la enfermedad de Alzheimer, el complejo de la enzima γ -secretasa tiene una función proteasa

(corte de proteínas), para cortar sustratos del tipo peptídicos en el sitio activo aspartil proteasa, que se encuentra en la proteína presenilina-2. Según los antecedentes históricos, se han reportado mutaciones que no afectan el aumento o disminución de la producción de estos péptidos altamente oligomerizables, por lo que, al ahondar más en el tema, se encuentran que hay cambios en el metabolismo del calcio y las neuronas pueden morir por estos desbalances. Lo que orienta el estudio en buscar la segunda función de presenilina-2 y se encuentra que se tiene una función de comunicación celular, es decir, las variantes pueden activar o apagar una ruta bioquímica alterna o un efecto de claro de luna. Este hecho fue el causante del rompimiento del paradigma en función de proteínas enfocadas al entendimiento de la funcionalidad molecular y que permite tener argumentos adicionales a la hora de explicar los mecanismos patogénicos de una enfermedad, resistencia a medicamentos o evolución enzimática para mejorar procesos a nivel industrial.