



RECERCA

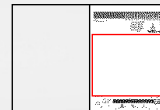
Consultau el reportatge complet a la web del Servei de Comunicació: <http://comunicacio.uib.cat>

MIQUEL ADROVER I GABRIEL MARTORELL FUTURES RECERQUES SOBRE MALALTIES NEURODEGENERATIVES



► L'investigador Miquel Adrover i el doctor Gabriel Martorell han publicat recentment un article a la prestigiosa revista científica internacional *Journal of the American Chemical Society*

en què descriuen per primera vegada la caracterització estructural d'una proteïna natural desnaturalitzada per efecte del fred. Aquest treball de recerca bàsica és pioner a l'àmbit de la biofísica i obre les portes a futures investigacions per cercar possibles tractaments a malalties neurodegeneratives. **📍 Àrea de coneixement: Biofísica.**



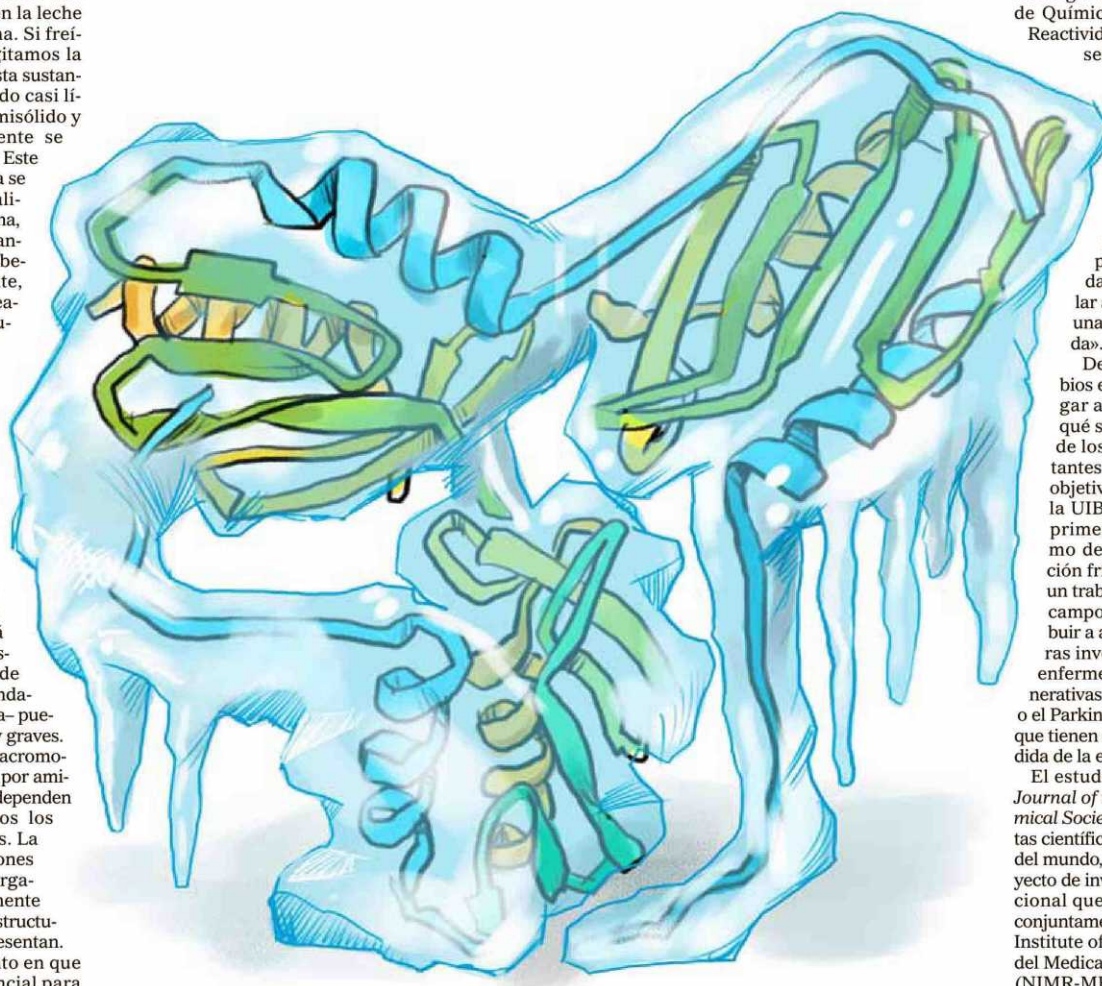
La proteína que se investiga en frío

Si a la leche se le añade zumo de limón o vinagre su pH se modifica y se corta. Esto sucede porque el ácido presente en el limón (ácido cítrico) o en el vinagre (ácido acético) es capaz de producir la desnaturalización de una proteína presente en la leche denominada caseína. Si freímos, cocemos o agitamos la clara de un huevo esta sustancia pasa de un estado casi líquido a sólido o semisólido y su color transparente se convierte en blanco. Este cambio de estructura se debe a la desnaturalización de una proteína, la ovoalbúmina. Cuando sometemos el cabello a una permanente, los productos empleados y el calor producen variaciones del pH y deforma la estructura de otra proteína, la queratina, que pierde la disposición natural de sus átomos y da como resultado un pelo rizado.

Pero más allá de estos tres experimentos caseros en los que la desnaturalización proteica está conscientemente buscada, la alteración de estas moléculas -fundamentales para la vida- puede tener efectos muy graves. Las proteínas son macromoléculas, constituidas por aminoácidos, y de ellas dependen prácticamente todos los procesos biológicos. La diversidad de funciones que realizan en el organismo está directamente relacionada con la estructura molecular que presentan.

Así, el plegamiento en que se disponen es esencial para que puedan llevar a cabo co-

>BIOFÍSICA/ Un estudio de la UIB describe el mecanismo de la desnaturalización fría de las proteínas, un trabajo que ayudará a entender los mecanismos relacionados con el desarrollo de las enfermedades neurodegenerativas. Por **Elena Soto**

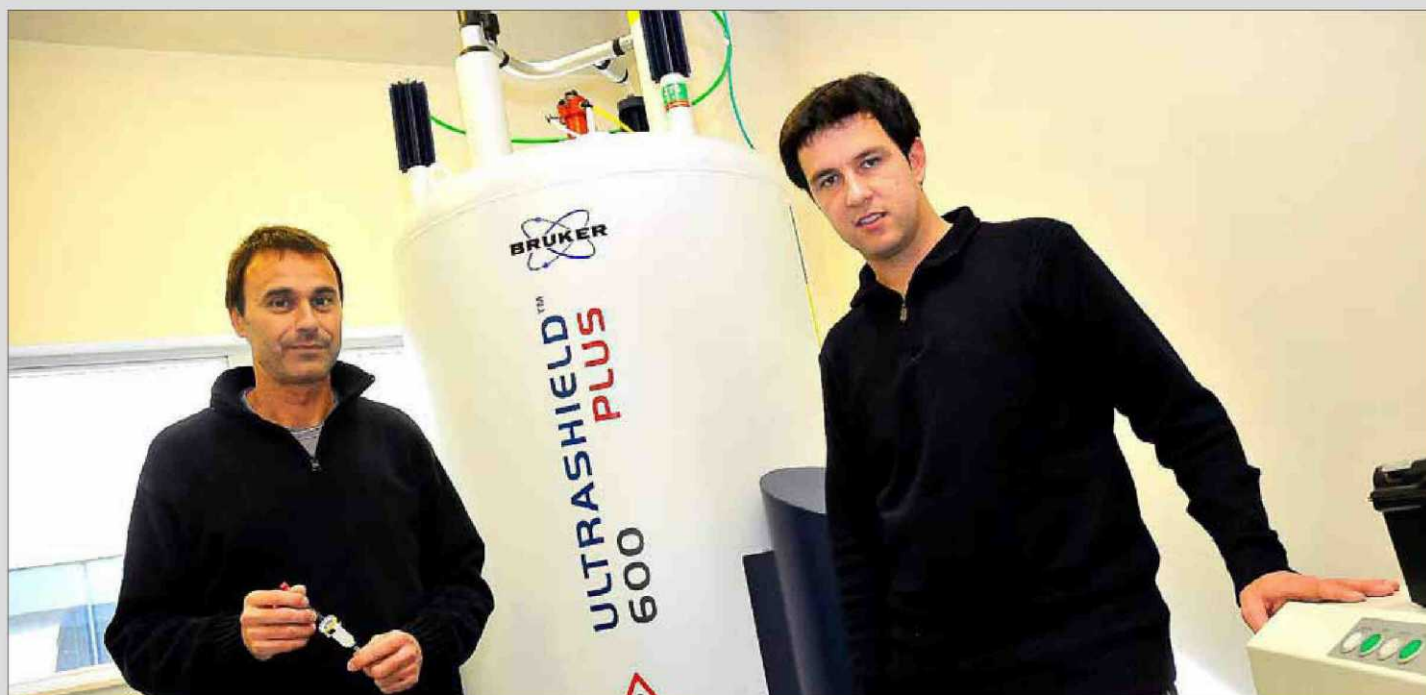


rectamente sus funciones biológicas.

Cuando una proteína se desnaturaliza pierde su estructura original: «Es como una casa derribada» -explica Miquel Adrover, investigador del departamento de Química, en el grupo de Reactividad Molecular y Diseño de Fármacos- «tenemos los bloques, las vigas, el cemento; en definitiva los mismos componentes que cuando estaba en pie, pero ha perdido su principal función que es dar cobijo, algo similar a lo que le sucede a una proteína desplegada».

Descubrir estos cambios en la estructura, llegar a saber cómo y por qué se producen es uno de los retos más importantes de la Biofísica y el objetivo de un estudio de la UIB que describe por primera vez el mecanismo de la desnaturalización fría de las proteínas, un trabajo pionero en este campo que puede contribuir a abrir puertas a futuras investigaciones sobre enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer o el Parkinson (dos patologías que tienen su origen en la pérdida de la estructura proteica).

El estudio publicado en el *Journal of the American Chemical Society*, una de las revistas científicas más prestigiosas del mundo, es parte de un proyecto de investigación internacional que la UIB desarrolla conjuntamente con el National Institute of Medical Research del Medical Research Council (NIMR-MRC) del Reino Unido. **SIGUE EN PÁGINA 2**



Equipo de RMN. Los investigadores Gabriel Martorell y Miquel Adrover junto al aparato de resonancia magnética nuclear (RMN), ubicado en el edificio de los Servicios Cientifictécnicos de la Universitat de les Illes Balears y gracias al cual ha podido realizarse este estudio. / FOTOGRAFÍA DE ALBERTO VERA

VIENE DE PORTADA «Queremos dejar claro», puntualiza Gabriel Martorell, técnico superior de la sección de propiedades químicas de los Servicios Científico-Técnicos (SCT) e integrante de este proyecto, «que se trata de una labor de investigación básica. Este trabajo no va a curar a nadie de Alzheimer o Parkinson, pero ayuda a la mejor comprensión de los procesos de plegamiento y desplegamiento proteico, lo que puede contribuir a futuros estudios sobre posibles tratamientos de enfermedades degenerativas que tienen su origen en este proceso».

Las altas temperaturas o las sustancias que modifican el pH, como hemos visto en el caso del huevo- son dos de los agentes que pueden producir la desnaturalización, pero el frío también puede hacerlo, sólo que estudiar este proceso es sumamente difícil porque en la gran mayoría de proteínas tiene lugar a temperaturas muy por

debajo del punto de congelación del agua, lo que complica el análisis de la muestra.

Concretamente, el estudio realizado en la UIB se ha centrado en la desnaturalización fría de la proteína Yfh1 -presente en la levadura- y que es

Si freímos o cocemos la clara de un huevo desnaturalizamos una proteína: la ovoalbúmina

homóloga de la frataxina -una proteína mitocondrial humana con la que comparte una estructura y una función biológica-. Y llegados a este punto podemos preguntarnos ¿Cuáles son las implicaciones de este estudio? La frataxina se ha relacionado con el desarrollo de la ataxia de Friedreich, una patología neurodegenerativa que a día de hoy todavía no tiene tratamiento,

por lo que comprender mejor los factores que rigen el plegamiento proteico en la Yfh1 supone, por extensión, arrojar luz sobre su equivalente humano: la frataxina.

La ataxia de Friedreich es una enfermedad hereditaria que provoca una degeneración del tejido nervioso en la médula espinal y de los nervios que controlan los movimientos musculares en los brazos y en las piernas. Esta dolencia, causada por un defecto o anomalía en la frataxina, produce en las personas que la padecen síntomas que van desde las dificultades de movimiento y de lenguaje a las enfermedades cardíacas. Aunque dentro de las 'raras' es de las más frecuentes, afectando a una de cada 50.000 personas.

La Yfh1 es la primera proteína de origen natural que se sabe que presenta la desnaturalización fría a temperaturas superiores a cero grados en condiciones fisiológicas. Esta

propiedad ha permitido que se pudiera llevar a cabo su estudio estructural mediante espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN); una técnica analítica que permite descifrar detalles muy sutiles de la estructura molecular. Esta tarea se ha realizado parcialmente con el equipo Bruker 600 MHz, recientemente adquirido por la UIB y que se encuentra a los Servicios Científico-técnicos, permitiendo que se haya podido conseguir, por primera vez, describir la caracterización estructural de una proteína natural desnaturalizada por efecto de las bajas temperaturas.

Los resultados obtenidos demuestran que la desnaturalización fría es un proceso controlado por la formación de enlaces de hidrógeno entre la proteína y el agua del entorno. De hecho, cuando una proteína está plegada, a temperatura fisiológica, predominan los enlaces de hidrógeno intramoleculares, entre los aminoácidos de

la misma biomolécula. A medida que la temperatura va disminuyendo van ganando en importancia los enlaces de hidrógeno entre la proteína y el agua y se origina el proceso de desnaturalización fría.

Uno de los retos de la Biofísica es saber cómo y por qué se producen los cambios de estructura

La importancia del estudio reside en que da un gran paso en el campo de la investigación básica, ampliando los conocimientos que se tenían hasta ahora sobre el proceso de desnaturalización fría de las proteínas, ayudando a entender los mecanismos relacionados con el desarrollo de patologías como la ataxia de Friedreich u otras enfermedades neurodegenerativas como Parkinson o el Alzheimer.



Proteínas desestructuradas

La UIB abre un nuevo camino para futuras investigaciones sobre enfermedades como el Parkinson y el Alzheimer

Mar Ferragut
PALMA



■ La leche a veces se corta. Y sabe mal y sienta peor. ¿Por qué? Por que una de sus proteínas, la caseína, ha perdido su naturaleza original, su estructura. Sigamos como los científicos, enlazando preguntas. ¿Por qué se desnatura la caseína? Por que aumenta la temperatura y baja la acidez de la leche. Al conocer este proceso, puede evitarse que la leche se corte.

¿Por qué una persona desarrolla Alzheimer, Parkinson o cualquier otra enfermedad neurodegenerativa? Pues por lo mismo que la leche se corta: porque alguna de las proteínas de nuestro organismo se ha desnaturalizado. En estos casos, averiguar el porqué y el cómo las proteínas se desestructuran es más complicado. En la Universitat han dado un importante paso.

La hazaña de los investigadores Miquel Adrover y Gabriel Martorell

es pionera en el mundo y la revista científica internacional *Journal of the American Chemical Society* ya se ha hecho eco. Estos dos jóvenes, el primero del departamento de Química, en el grupo de Reactividad Molecular y Diseño de Fármacos, y el segundo, técnico de los Servicios Científico-Técnicos (SCT), se han adentrado en un campo inexplorado que suena a experimento soviético: la desnaturalización fría, causada por las bajas temperaturas.

Las proteínas son macromoléculas constituidas por aminoácidos y de ellas dependen prácticamente todos los procesos biológicos. La clave para que todo funcione y las proteínas puedan cumplir con sus funciones es su plegamiento. Los problemas empiezan cuando ese orden se rompe. Por ejemplo, es lo que pasa con las proteínas del huevo cuando lo freímos. Las proteínas se desnaturalizan, se juntan conformando agregados y pasan de ser algo soluble a algo sólido. Si estos agregados se depositan sobre las neuronas, ahí tienes la causa de



Adrover y Martorell con el equipo de resonancia magnética. UIB

la enfermedad neurodegenerativa.

El frío, las bajas temperaturas, pueden provocar que las proteínas se desestructuren y es un campo apenas explorado debido a la dificultad de trabajar utilizando temperaturas muy por debajo de los cero grados. Pero los investigadores de la UIB lo han logrado al encontrar por casualidad con un sistema que facilita las cosas.

Y es que su trabajo se centra en una proteína en particular, la Yfh1, que a los 0 grados ya se desnaturaliza, algo que han podido estudiar gracias a los potentes equipos de resonancia magnética nuclear de los SCT. La Yfh1 es homóloga de la frataxina, es decir, tiene la misma estructura y función biológica. ¿Y

qué nos importa ahora la frataxina?

Mucho. En ella se origina una enfermedad neurodegenerativa conocida como Ataxia de Friedreich.

La Ataxia de Friedreich es una dolencia hereditaria, que provoca un daño progresivo en el sistema nervioso y que desgasta las estructuras en varias áreas del cerebro y de la médula espinal, en concreto aquellas que se encargan de la coordinación, el movimiento muscular y algunas funciones sensoriales. Por ello, los afectados por esta enfermedad pueden sufrir desde debilidad muscular y problemas de movimiento, hasta dificultades con el lenguaje y enfermedades cardíacas. Afecta a una de cada 50.000 personas. Y no tiene cura. Por lo

menos de momento. "A partir de ahora se podrían diseñar terapias para evitar la desnaturalización", explica Adrover. Ni él ni su compañero encontrarán la cura. Ellos ya han cumplido su papel en la inmensa escalera de la investigación. Han señalado un porqué y han descrito el proceso. Ahora otros pueden continuar subiendo esa escalera hasta encontrar una cura. El final de la escalera es cuando la investigación vuelve a la sociedad y la beneficia.

El químico Miquel Adrover estudia ahora qué mutaciones clínicas o alteraciones están detrás de la desnaturalización que origina el Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas. Más escalones que subir.