O.J.D.: 49696
E.G.M.: No hay datos
Tarifa (€): 1200

DIARIO MEDICO

Fecha: 26/01/2010
Sección: MEDICINA
Páginas: 12

POSIBLE DISEÑO DE LIGANDOS CONTRA LA DM

Nuevos hallazgos en torno a la estructura de la insulina

DM

Un equipo de investigadores de la Academia de Ciencias de la República Checa ha identificado un cambio estructural clave para que se active la resistencia a la insulina, un hallazgo que podría mejorar el abordaje terapéutico de la diabetes. Según recuerdan los autores en el trabajo, que se publica hoy en *Proceedings of the National Academy of Sciences*, la insulina está formada por dos cadenas de péptidos, A y B, estabilizadas por dos vínculos intramoleculares.

Jiri Jirazec, del Instituto de Química y Bioquímica Orgánica de la Academia de Ciencias del centro checo, ha diseñado y analizado las estructuras de análogos insulínicos de alta activación, con el objetivo de determinar la estructura exacta de la forma activa de la hormona en su receptor, que hasta el momento no se había podido identificar. Para ello ha contado con la colaboración de Andrzej Brzozowski, del Laboratorio de Biología Estructural de la Universidad de York, en Heslington, en el Reino Unido.

De actividad a inactividad

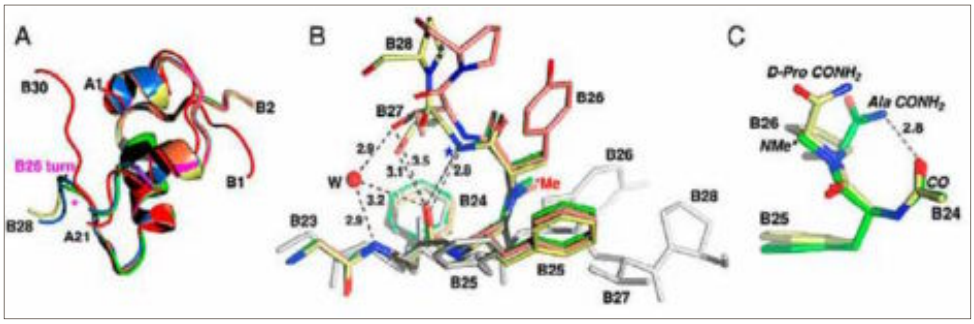
Los investigadores han determinado que el acortamiento inducido de uno de los residuos de aminoácidos de la cadena de la proteína B tiene como consecuencia la transición de los compuestos de la insulina desde un estado activo a uno de inactividad.

Los cambios conformacionales producidos por la alteración de la citada proteína revelaron aminoácidos que permanecían ocultos y que habían estado implicados en la unión de la insulina a su receptor. Jirazec y Brzozowski creen que estos aminoácidos pueden aportar detalles estructurales claves para el diseño de acercamientos experimentales que permitan diseñar ligandos efectivos para combatir patologías como la diabetes.

Los autores partieron de una hipótesis: la estructura monomérica de la insulina, cuando entra en contacto con el receptor, debería ser diferente, ya que los residuos necesarios para que se den determinadas interacciones quedan ocultos entre las formas multiméricas.

Tras diferentes análisis llegaron a la conclusión de que la terminal C de la cadena B es un elemento dinámico necesario para la activación de la insulina y su unión con el receptor. Según estos datos, proponen que el elemento clave para que se produzca la transición insulínica de un estado inactivo a uno activo es un cambio estructural en las zonas B24 y B26 de la cadena B de la insulina, una alteración que se asocia con una isomerización de los vínculos peptídicos en B25 y B26.

Estos cambios se relacionan con alteraciones en aminoácidos adyacentes N-metilados, que permiten la inserción de nuevos aminoácidos en la citada zona B26.



Estructuras de los análogos insulínicos de alta activación estudiados por los investigadores. Tras las complejas redes bioquímicas se intuyen nuevas posibilidades para mejorar el abordaje de enfermedades como la diabetes.

El acortamiento en uno de los aminoácidos de la cadena de la proteína B supone que los compuestos insulínicos pasen de la actividad a la inactividad

El elemento clave para que se produzca esta transición insulínica es un cambio estructural en las zonas B24 y B26 de la cadena B de la insulina