

INVESTIGACIÓN

Visualizada una molécula clave en la depresión, apoplejía y diabetes

Este hallazgo posibilitará nuevas dianas para lograr drogas más eficaces

● Dos equipos multidisciplinares de investigadores de Estados Unidos y de Gran Bretaña han conseguido este avance después de doce años de trabajo

J. M. FERNÁNDEZ-RÚA

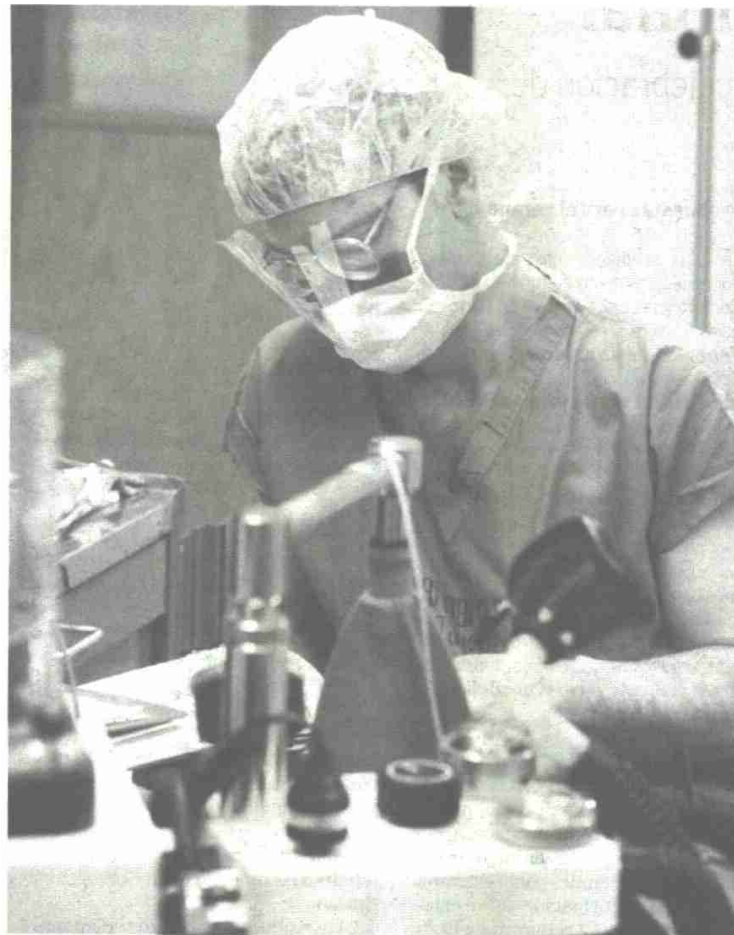
MADRID. Después de doce años de investigaciones ininterrumpidas, un equipo de investigadores de la Universidad de California en Los Ángeles (UCLA), junto con científicos del Imperial College de Londres, ha conseguido visualizar la estructura de una familia de proteínas que transportan nutrientes a través de la membrana celular. Su papel es decisivo en diversas patologías, como la depresión, apoplejía y diabetes. Ronald Kaback, de UCLA, junto con los británicos Jeff Abramson y So Iwata, han desvelado la estructura tridimensional de una proteína de transporte de membrana bacteriana llamada lactosa permeasa (LacY), que utiliza la energía de un gradiente de protones electroquímico, para producir la acumulación de la lactosa a través de la membrana celular.

Según explican en «Science», intentaron crear cristales con la proteína LacY para analizarlos utilizando cristalografía de rayos X. Según reconoce Kaback, durante años intentaron sin éxito cristalizar esta molécula. En paralelo, analizaron minuciosamente una serie de mutaciones que les proporcionaron evidencias indirectas sobre la forma en que funcionaba. Pero los investigadores sabían que sólo una estructura tridimensional sería aceptada por la comunidad científica. Por fin, lograron identificar una proteína mutante en la que habían alterado un aminoácido.

Estudios indirectos

«Después de doce años, comencé a pensar en la posibilidad de que si este mutante una pero no transporta, debería estar favoreciendo una situación des conocida para nosotros, que hace que no se pueda mover tanto», explicó Kaback. Así las cosas, los científicos dedujeron que podía ser lo suficientemente estable como para ser cristalizada. Este extremo fue conseguido por los investigadores británicos dirigidos por Abramson. Por su parte, el equipo de Iwata logró la estructura tridimensional de la proteína.

«Sin la estructura no se puede desvelar el mecanismo, aunque teníamos una idea aproximada de cómo era su aspecto», señala con orgullo este investigador estadounidense, que había llegado a la misma conclusión a partir de estudios indirectos. «La zona de unión y translocación de protones es casi correcta. Considero que éste es un maravilloso ejemplo de cómo uno puede be-



La investigación ha sido calificada como un paso de primer orden

neficiarse de un comportamiento obsesivo-compulsivo y de pura suerte, propia de los principiantes».

La estructura reveló que esta proteína está integrada por una serie de complejos helicoidales irregulares, que pasan a través de la membrana celular y anclan la proteína. «Lo más sorprendente es la irregularidad de las hélices. Se creía que las hélices transmembranales tenían que ser cuerpos rígidos y perpendiculares al plano de la membrana. Pero observamos que estaban arqueadas y que tenían forma de "ese" y que estaban partidas».

Los científicos también se sorprendieron por la existencia de una gran cavidad llena de agua en el centro de la proteína «LacY» y la simetría inesperada en los dos grupos de seis segmentos protéticos helicoidales que perforan la membrana.

Lo que es más importante, dijo Kaback, es que la estructura de LacY sugiere la forma en la que los aminoácidos de la proteína se unen al azúcar y a un protón y los «escoltan» a través de la membrana.

En este complicado proceso aparece una coreografía intrincada de interacciones, en las cuales los aminoácidos

que participan realizan sus funciones precisas, mientras que la cavidad llena de agua de la proteína cambia de una conformación que mira hacia el exterior a otra que mira hacia el interior. Y finalmente, después de que se ha completado el transporte a través de la membrana, la proteína vuelve a su estado inicial, lista para el siguiente transporte.

Genoma humano

Según este investigador de la Universidad de California en Los Ángeles la estructura de esta proteína es un paso de primer orden para ampliar los análisis sobre esta familia de proteínas de transporte de membrana. En este sentido, recuerda que aproximadamente el 30 por ciento del genoma humano está codificado por proteínas de membrana, la mayoría de las cuales son de transporte en la depresión, el infarto y la diabetes. Revelar esta estructura ha sido clave, no sólo para entender cómo funciona el interior del organismo, sino también para mejorar el diseño de medicamentos. Kaback recuerda que uno de los medicamentos más recetados en todo el mundo (Prozac) actúan a través de estas proteínas.