

Un estudi de la UIB descriu per primer cop el mecanisme de la desnaturalització freda de les proteïnes i contribueix a futures recerques sobre malalties neurodegeneratives

Un estudi de la UIB descriu per primer cop el mecanisme de la desnaturalització freda de les proteïnes i contribueix a futures recerques sobre malalties neurodegeneratives

La important contribució dels doctors Miquel Adrover i Gabriel Martorell ha estat publicada al *Journal of the American Chemical Society* i és part d'un projecte de recerca internacional conjunta amb el National Institute of Medical Research del Medical Research Council (NIMR-MRC) del Regne Unit

Palma. Desembre de 2010

L'investigador Miquel Adrover, del Departament de Química de la Universitat de les Illes Balears, membre del Grup de Recerca en Reactivitat Molecular i Disseny de Fàrmacs, i el doctor Gabriel Martorell, tècnic superior de la secció de propietats químiques dels Serveis Científicotècnics de la UIB, 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 s'ha realitzat en



Els investigadors Miquel Adrover i Gabriel Martorell.

col·laboració amb el grup de recerca d'estructura molecular que dirigeix la professora Annalisa Pastore al National Institute for Medical Research del Medical Research Council (NIMR-MRC) del Regne Unit. El projecte ha comptat amb el suport econòmic de la Universitat de les Illes Balears i de la Royal Society britànica a través del programa International Joint Projects.

Aquest treball de recerca bàsica és pioner a l'àmbit de la biofísica, ja que contribueix a un millor coneixement de les forces que guien els processos de plegament i desplegament de les proteïnes, una qüestió encara ara desconeguda i que durant dècades ha guiat la recerca de molts investigadors capdavanters en el món de la biofísica molecular. La millor comprensió dels processos de plegament i desplegament proteic obre les portes a futures investigacions per cercar possibles tractaments a malalties neurodegeneratives que a dia d'avui encara no tenen cura i que tenen l'origen en el desplegament proteic.

Proteïnes: estructura i funció

Les proteïnes són macromolècules, constituïdes per aminoàcids, que desenvolupen un paper fonamental en la vida, ja que pràcticament tots els processos biològics en depenen. La diversitat de funcions que duen a terme les proteïnes en l'organisme està directament relacionada amb l'estructura molecular que presenten. Així, el plegament en què es disposen és essencial perquè cada proteïna pugui dur a terme les seves funcions biològiques correctament.

Un estudi de la UIB descriu per primer cop el mecanisme de la desnaturalització freda de les proteïnes i contribueix a futures recerques sobre malalties neurodegeneratives



El doctor Gabriel Martorell, tècnic dels Serveis Científicotècnics de la UIB, treballa amb una reconstrucció tridimensional de la proteïna Yfh1.

Quan una proteïna es desnatura, perd la seva estructura original i és incapaç de realitzar la seva funció, la qual cosa serà l'origen d'alguna malaltia. En aquest sentit, l'estudi de Miquel Adrover i Gabriel Martorell se centra en els mecanismes que regeixen aquests canvis en l'estructura de les proteïnes.

Un exemple casolà de la desnaturalització el tenim en la caseïna, una proteïna present en la llet que, quan es desnatura, fa que la llet es talli. En aquest cas, la desnaturalització té l'origen en un increment de la temperatura i/o en una reducció de l'acidesa de la llet. Ara bé, en altres casos, la desnaturalització de les proteïnes pot acabar comportant efectes molt més greus. Concretament, se sap que a elevades temperatures les proteïnes perden la seva estructura i adquireixen una estructura totalment aleatòria, el que es coneix com a cabdell aleatori (*random coil*). Aquest estat desnaturalitzat és en molts casos el punt de partida per a la formació d'agregats proteics que precipiten. El dipòsit d'aquests agregats s'ha relacionat amb el desenvolupament de patologies com l'Alzheimer, el Parkinson i altres malalties neurodegeneratives.

Desnaturaçió freda

Però no sols les altes temperatures causen la desnaturalització. També ho fa el fred, si bé aquest procés és més difícil d'estudiar, ja que aquest tipus de desnaturalització té lloc a temperatures molt per davall del punt de congelació de l'aigua en la gran majoria de proteïnes i fa molt complicat d'analitzar la mostra. De fet, és molt poc el que fins ara s'ha pogut esbrinar sobre la desnaturalització freda. D'aquí la importància de la recerca de Miquel Adrover i Gabriel Martorell, ja que és la primera vegada que s'ha aconseguit descriure la caracterització estructural d'una proteïna natural desnaturalitzada per efecte de les baixes temperatures.



Un estudi de la UIB descriu per primer cop el mecanisme de la desnaturalització freda de les proteïnes i contribueix a futures recerques sobre malalties neurodegeneratives

Concretament, l'estudi realitzat a la UIB s'ha centrat en la desnaturalització freda de la proteïna Yfh1, una proteïna present al llevat, que és homòloga de la frataxina i que, per tant, comparteix amb aquesta una estructura i una funció biològica. Aquesta última és una proteïna mitocondrial humana que s'ha relacionat amb el desenvolupament de l'atàxia de Friedreich, una malaltia neurodegenerativa que a dia d'avui encara no té tractament. Les característiques compartides entre aquestes dues proteïnes fan que una millor comprensió dels factors que regeixen el plegament proteic en la Yfh1 pugui aportar més coneixements sobre la frataxina i l'atàxia de Friedreich.

La Yfh1 és la primera proteïna d'origen natural que se sap que presenta la desnaturalització freda a temperatures superiors a 0 graus en condicions fisiològiques. Aquest propietat de la Yfh1 ha permès que es pogués dur a terme el seu estudi estructural mitjançant ressonància magnètica nuclear (RMN). Aquesta tasca s'ha realitzat parcialment amb l'equip Bruker 600MHz que recentment ha adquirit la UIB i que es troba als Serveis Científicotècnics.

La ressonància magnètica nuclear (RMN) és una tècnica espectroscòpica que serveix, principalment, per determinar l'estructura molecular d'aquelles substàncies constituïdes, bàsicament, per àtoms d'hidrogen (^1H), de carboni (^{13}C), nitrogen (^{15}N), fòsfor (^{31}P), etc. És a dir, que s'aplica sobre molècules orgàniques o biomolècules com proteïnes, ADN, ARN, etc.

Aquesta tècnica es basa en les propietats que posen de manifest alguns nuclis atòmics (aquells que tenen un nombre senar de protons o neutrons) quan s'introdueixen dins un camp magnètic extern. Aquests àtoms dins l'imant es comporten com petites emissores de ràdio que, en funció de la seva natura química i la dels seus veïns, emeten un senyal característic, el qual ens servirà per identificar-los.

Una vegada identificats tots els àtoms que conformen una biomolècula, l'aplicació d'experiments multidimensionals (2D, 3D i 4D-RMN) ens permetrà realitzar nombrosos estudis d'interès: obtenir-ne l'estructura tridimensional, determinar la dinàmica local en les diferents parts de la molècula, estudiar les seves interaccions amb altres molècules (medicaments o altres biomolècules), tot això, amb la finalitat de conèixer i explicar la seva funcionalitat, íntimament lligada a l'estructura.

Des del passat 2008, els Serveis Científicotècnics de la UIB disposen d'un equip de RMN, Bruker Avance III, que posseeix un camp magnètic de 600 MHz, amb el qual és possible realitzar a la UIB tots aquests experiments abans esmentats. En aquest estudi s'ha utilitzat la RMN, com a eina clau, per identificar tots els nuclis que conformen la Yfh1, per tal de determinar els canvis estructurals i dinàmics que sofreix la proteïna en el procés de desnaturalització freda.

Què és l'atàxia de Friedreich?

L'atàxia de Friedreich és una malaltia hereditària causada per un defecte o anomalia en la frataxina que provoca un dany progressiu al sistema nerviós i que desgasta estructures en diverses àrees del cervell i de la medul·la espinal que controlen la coordinació, el moviment muscular i algunes funcions sensorials, de manera que dóna com a resultat símptomes que varien des de pertorbacions de la marxa i problemes de llenguatge fins a malalties cardíques. Aquesta malaltia, que encara no té cura, afecta al voltant d'una de cada cinquanta mil persones.

Un estudi de la UIB descriu per primer cop el mecanisme de la desnaturalització freda de les proteïnes i contribueix a futures recerques sobre malalties neurodegeneratives



L'investigador Miquel Adrover col·loca una mostra a l'equip de ressonància magnètica nuclear ubicat a l'edifici del Serveis Científicotècnics i dels instituts universitaris de recerca de la UIB.

Estudi multidisciplinari

Els resultats assolits en l'estudi han estat possibles gràcies a l'estreta col·laboració entre el Grup de Recerca en Reactivitat Molecular i Disseny de Fàrmacs, del qual és membre el doctor Miquel Adrover, i els Serveis Científicotècnics de la UIB, unitat a què està adscrit el doctor Gabriel Martorell. El Grup de Recerca en Reactivitat Molecular i Disseny de Fàrmacs de la UIB està interessat en l'estudi químicofísic de les reaccions químiques amb implicacions biològiques. En l'actualitat forma part de l'Institut Universitari d'Investigacions en Ciències de la Salut (IUNICS). Per la seva part, els Serveis Científicotècnics de la UIB es varen crear com a servei general amb l'objectiu de donar suport als investigadors de la UIB. A més d'aquest objectiu bàsic, aquesta unitat té com a missió constituir una base per als serveis que la Universitat pot donar a les institucions públiques i privades de la comunitat autònoma de les Illes Balears en l'àmbit científic i tecnològic. Per fer-ho possible, els Serveis Científicotècnics disposen de personal tècnic especialitzat, laboratoris i un parc d'instruments que, ateses les seves peculiaritats d'especialització i d'alt cost d'adquisició i manteniment, són en molts casos únics en aquesta comunitat autònoma.

Conclusió

La importància de l'estudi de Miquel Adrover i Gabriel Martorell és deguda al fet que és una significativa passa endavant en el camp de la recerca bàsica que amplia els coneixements que fins ara es tenien sobre el procés de desnaturalització freda de les proteïnes, a la vegada que obre la porta a futures investigacions sobre l'atàxia de Friedreich i altres malalties neurodegeneratives.

Els resultats obtinguts demostren que la desnaturalització freda és un procés controlat per la formació d'enllaços d'hidrogen entre la proteïna i l'aigua de l'entorn. De fet, quan una proteïna està plegada, a temperatura fisiològica, predominen els enllaços d'hidrogen intramoleculars, entre els aminoàcids de la mateixa biomolècula. A mesura que la temperatura va disminuint, van guanyant en importància els enllaços d'hidrogen entre la proteïna i l'aigua, i s'origina el procés de desnaturalització freda.



Un estudi de la UIB descriu per primer cop el mecanisme de la desnaturalització freda de les proteïnes i contribueix a futures recerques sobre malalties neurodegeneratives

Fitxa del projecte

Títol dels projectes

Xarxa de col·laboració per investigar sobre l'aplicació de la ressonància magnètica nuclear (RMN) en l'elucidació de l'estructura tridimensional de biomolècules. Aplicació sobre proteïnes implicades en malalties neurodegeneratives. Referència: AAEE0048/08.

Aplicació de la ressonància magnètica nuclear en l'estudi de proteïnes implicades a l'atàxia. El cas de la frataxina. Referència: AAEE0043/08.

Investigadors responsables

Dra. Josefa Donoso Pardo
Dr. Sebastià Albertí Serrano

Grup de Recerca en Reactivitat Molecular i Disseny de Fàrmacs

Membres

Dr. Francisco Muñoz Izquierdo (investigador principal)
Dra. Josefa Donoso Pardo
Dr. Joan Frau Munar
Dr. Bartomeu Vilanova Canet
Dr. Miquel Adrover Estelrich

Dr. Joaquín Ortega Castro
Dr. Antoni Salvà Salvà
Sra. Catalina Caldés Melis
Sr. Rodrigo Casasnovas Perera
Sr. Christian Solis Calero

Ubicació

Departament de Química
Edifici Mateu Orfila i Rotger
Campus universitari
Cra. de Valldemossa, km 7.5
07122 Palma
Tel.: 971 17 30 00

Serveis Científicotècnics

Membres

Dr. Sebastià Albertí Serrano (director)
Sr. Miquel Balle Cañellas
Dr. Joan Cifre Bauzà
Sra. M. Teresa de Francisco Casado
Sra. Maribel Gil Cardona

Dr. José F. González Morey
Dr. Ferran Hierro Riu
Dr. Gabriel Martorell Crespí
Sr. Josep Pablo Cánaves
Sr. Raúl Sánchez Torres
Sr. Antonio Terrones Almazán

Ubicació

Serveis Científicotècnics
Edifici dels Serveis Científicotècnics i dels instituts universitaris de recerca
Campus universitari
Cra. de Valldemossa, km 7.5
07122 Palma

Col·laboradors del projecte

Annalisa Pastore (National Institute for Medical Research - Medical Research Council)
Veronica Esposito (National Institute for Medical Research - Medical Research Council)
Piero Andrea Temussi (Universitat Frederic II de Nàpols)

Publicacions relacionades

Adrover, M., Esposito, V., Martorell, G., Pastore, A., Temussi, P. A. (2010) «Understanding cold denaturation: the case study of Yfh1». *Journal of the American Chemical Society*, 132, pàg. 16240-16246.