

La resolución de la estructura de una proteína amiloide funcional aporta nuevas claves sobre una enfermedad rara

La incapacidad de la proteína para formar las fibras amiloides, y no la agregación, sería la causa de la distrofia muscular de cinturas tipo 3, según un estudio de la Universidad Autónoma de Barcelona, publicado en *Nature Communications*. El trabajo abre la puerta a comprender mejor su implicación en la salud.

SINC

7/2/2023 11:52 CEST



Los investigadores Javier Garcia-Pardo (izquierda), Salvador Ventura y Andrea Bartolomé-Nafría. / Imagen cedida por la Universidad Autónoma de Barcelona

La **distrofia** muscular de cinturas tipo 3 (LGMD D3, por las siglas en inglés) es una enfermedad rara que provoca una **debilidad muscular progresiva**, causada por mutaciones puntuales en la proteína hnRNPD-2. Perteneciente a la familia de las ribonucleoproteínas (RNP), asociadas al ARN, es una proteína muy poco conocida, con capacidad de **autoensamblarse** para formar estructuras amiloides funcionales.

Los **amiloides** están formados por la unión de miles de copias de una misma proteína para dar lugar a **fibras muy estables** y estructuradas (**agregados proteicos**). Su formación se asocia frecuentemente a enfermedades como el párkinson y el alzhéimer, pero también son usadas por distintos organismos con fines funcionales, aunque el número de amiloides funcionales descrito en humanos es todavía escaso.

Investigadores de la Universidad Autónoma de Barcelona (UAB) han determinado la estructura de las fibras amiloides formadas por la proteína hnRNPD-2 en un estudio publicado en *Nature Communications*. Su arquitectura y su actividad sugieren que se trata de fibras amiloides estables y no tóxicas, que se unen a ácidos nucleicos en su estado agregado. Los resultados indican que la LGMD D3 podría ser una enfermedad por **pérdida de función de la proteína**: la imposibilidad de formar las estructuras amiloides descritas en el estudio causaría la **patología**.

La distrofia muscular de cinturas tipo
3 podría ser una enfermedad
por pérdida de función de la proteína

"Nuestro estudio **rompe con la hipótesis** de que la agregación de esta proteína es la causante de la enfermedad y propone que es la incapacidad de formar una **estructura fibrilar** que ha sido seleccionada por la evolución para unir ácidos nucleicos lo que causaría la patología", indica Salvador Ventura, catedrático de Bioquímica y Biología Molecular e investigador del Instituto de Biotecnología y Biomedicina (IBB-UAB), que ha dirigido la investigación junto al primer autor del trabajo, Javier Garcia-Pardo, investigador Juan de la Cierva-Incorporación del IBB.

Pérdida de función de la proteína

Los investigadores han determinado la estructura de las fibras amiloides de la proteína hnRNPD-2 utilizando **criomicroscopia** electrónica (crio-EM) de alta resolución. Se trata de la **primera estructura** de un **amiloide**

funcional humano formado por la proteína completa que se resuelve mediante esta técnica (antes solo se había hecho con estructuras formadas por fragmentos de estas proteínas). También es la primera estructura amiloide determinada a alta resolución por un grupo español.

La estructura de la proteína se diferencia de fibras de otras proteínas amiloides patológicas por presentar un **núcleo altamente hidrofílico**, que incluye el aminoácido asociado a la LGMD D3. En este caso, al contrario que en otras enfermedades, la formación de amiloides no es tóxica, sino necesaria para la función de la proteína.

“ *El estudio rompe con la hipótesis de que la agregación de esta proteína es la causante de la enfermedad. En cambio, sería la incapacidad de formar una estructura fibrilar lo que causaría la patología*

Salvador Ventura

”

Los resultados cambian el concepto del **origen de la enfermedad** y de cómo debería **ser tratada**, apuntan los investigadores. "Anteriormente, pensábamos, como ocurre en muchas enfermedades neurodegenerativas, que la LGMD D3 se originaba porque las mutaciones en los pacientes hacían que la proteína, inicialmente soluble, formara agregados y, por tanto, la búsqueda de moléculas antiagregantes podía ser una potencial terapia.

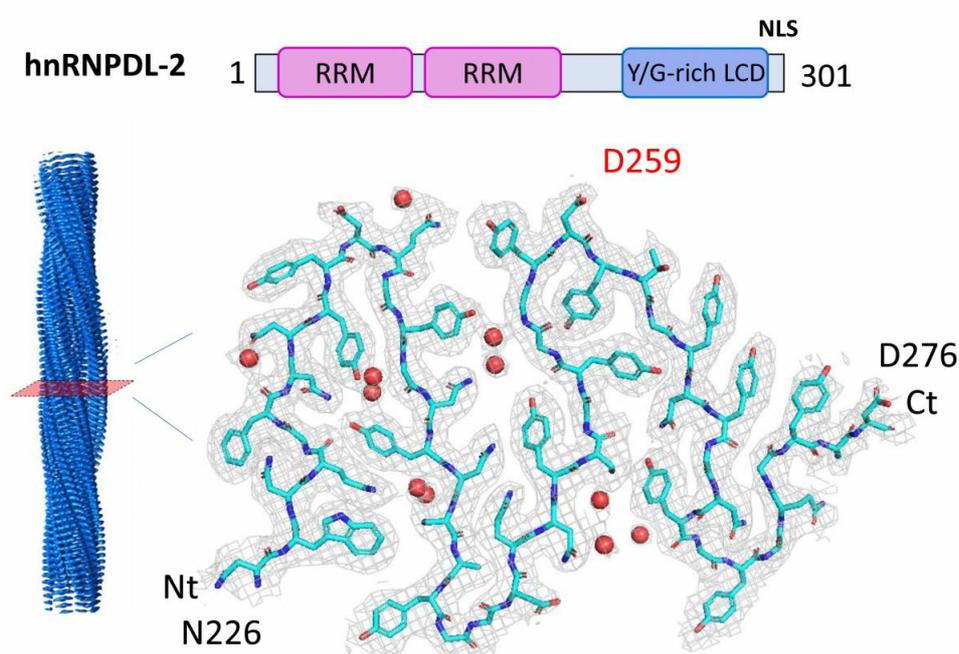
Ahora sabemos que eso sería un error, ya que es **la no formación correcta de la fibra** la que parece desencadenar la enfermedad; por tanto, moléculas que **estabilicen esta estructura** o faciliten su formación serían las más adecuadas", señala Salvador Ventura.

¿Cómo son las estructuras moleculares?

Ciertos amiloides humanos pueden experimentar **agregación tanto funcional como patológica**, por lo que es necesario comprender sus estructuras moleculares para entender sus cualidades y sus funciones distintivas. Por ejemplo, RNP similares a la estudiada en esta

investigación, como hnRNPA1 o FUS, son capaces de formar fibras amiloides funcionales en **respuesta al estrés celular**, pero también pueden albergar mutaciones responsables de enfermedades.

Estas proteínas se caracterizan por una arquitectura modular, que incluye uno o más dominios de unión a ácidos nucleicos, junto con regiones desordenadas que son las responsables de la formación de su ensamblaje en estructuras amiloides funcionales o patológicas.



Estructura de las fibras amiloides de hnRNPD-2 obtenidas mediante crio-EM a 2,5 Å de resolución. En la parte superior, la organización de la proteína con dos dominios de unión de ácidos nucleicos en rosa y un dominio de baja complejidad responsable de su ensamblaje. En la parte inferior, el mapa de crio-EM obtenido y la estructura de una capa de la fibra amiloide. / Cedida por la UAB

"En los últimos años se han **resuelto las estructuras** de varias **fibras amiloides** formadas por fragmentos de RNP. Sin embargo, estos ensamblajes pueden no coincidir necesariamente con los adoptados en el contexto de las proteínas completas, como es el caso de la estructura obtenida para la hnRNPD-2 resuelta en nuestro grupo", expone Ventura. "De hecho, nuestra estructura difiere significativamente de las anteriores y cuestiona algunas de las asunciones que se daban por válidas

respecto a la regulación de estas proteínas en las células", remarca.

Técnicas especiales

Para resolver la estructura de la **hnRNPD-2 en su estado ensamblado**, el equipo de investigadores ha utilizado la técnica de crio-EM, aplicando técnicas especiales para resolver estructuras amiloides.

En los últimos dos años se ha conseguido resolver **con esta técnica** un número importante de estructuras de fibras amiloides, pero estas se corresponden principalmente con amiloides patológicos implicados en enfermedades sistémicas y neurodegenerativas.

Es la primera estructura amiloide
determinada a alta resolución por un grupo
español

"Nuestro descubrimiento evidencia **el poder de la crio-EM** para estudiar la función de las RNP y las razones de **su vínculo con la enfermedad**. Estas proteínas han sido poco estudiadas hasta ahora, pero se asocian con enfermedades como el alzhéimer, las distrofias musculares, el cáncer, los trastornos del neurodesarrollo y los trastornos neuropsiquiátricos. Así, nuestro objetivo ahora es aprovechar la experiencia adquirida en esta técnica para determinar los estados fibrilares de otros amiloides funcionales y estudiar el efecto de mutaciones, con el fin de comprender mejor sus implicaciones en la salud y en la enfermedad", apunta el investigador.

La puesta a punto de esta novedosa tecnología en la UAB ha de permitir a los investigadores explotar la recientemente instalada plataforma de crio-EM en el sincrotrón Alba, de la cual la universidad es socia. La resolución de este tipo de estructuras requiere mucha **potencia computacional**. El grupo de investigación de Plegamiento de Proteínas y Enfermedades Conformacionales del IBB, que dirige Salvador Ventura, acaba de adquirir un ordenador de alta potencia para **ejecutar estos cálculos**.

El trabajo ha sido liderado por el propio Ventura, con la participación de Javier García-Pardo, Andrea Bartolomé Nafría y Marcos Gil García, del grupo de investigación del IBB. La estructura ha sido resuelta en colaboración con el grupo de Stefano Ricagno y Martino Bolognesi (Università degli Studi di Milano Statale y Unitech Nolimits Center).

Referencia:

García-Pardo, J., Ventura, S. *et al.* "**Cryo-EM structure of hnRNPD-2 fibrils, a functional amyloid associated with limb-girdle muscular dystrophy D3**". *Nature Communications* (2023).

Derechos: **Creative Commons**.

TAGS

PROTEÍNA AMILOIDE

ENFERMEDADES RARAS

DISTROFIA MUSCULAR

Creative Commons 4.0

Puedes copiar, difundir y transformar los contenidos de SINC. [Lee las condiciones de nuestra licencia](#)