



iDetenida en el tráfico!

Este artículo remarca la importancia de llegar a un lugar determinado para efectuar una acción. Dado que la localización de las proteínas afecta su función –lo que en muchos casos se refleja como patologías– se hace una analogía con los problemas que pueden ocurrir cuando las proteínas se quedan arrestadas en las vías de tráfico intracelular. Se subraya la importancia de diseñar terapias que permitan el rescate de las proteínas detenidas en el proceso.

Con mi pasaporte en mano, antes de salir de casa pensé que éste sería un día excepcional. Estaba todo planeado: dos semanas de vacaciones, un verano que debía ser perfecto. El plan constituía un viaje a Estados Unidos, con una semana en Boston sólo para pasear y visitar amigos en la prestigiosa universidad de Harvard y luego una de esas reuniones académicas donde mientras los adultos hablan de ciencia, las familias son parte fundamental de la diversión. La reunión sería en Woods Hole, una ciudad de preservación ecológica, un paraíso un poco escondido, localizado en una pequeña península de la región conocida como Cape Cod en Massachussets.

Entonces sucedió... camino al aeropuerto chocamos contra un camión. Mi cuello y espalda están muy adoloridos y el taxi un tanto destruido. Pero tuvimos suerte de que el impacto haya sido contra las enormes llantas del camión de carga. Al parecer todos están bien excepto yo, que estoy un poco mareada y muy adolorida. El problema pareciera ser que el golpe ha sido cerca de mi asiento.

Es confuso, no sé bien qué pasa, no puedo pensar bien; sin embargo, el agente de tránsito pregunta algo, luego la gente de la Cruz Roja y después los de las aseguradoras de autos... y creo que preguntan exactamente lo mismo.

Realmente no sé qué tantas cosas han pasado y después de un tiempo que me ha parecido interminable estoy en el hospital. El diagnóstico dice esguince cervical y deberé permanecer en reposo. No habrá vacaciones... no podré llegar a mi destino.

Este tiempo de convalecencia me permite reflexionar sobre la importancia del tráfico, la relevancia de poder llegar a un destino y lo perturbante que puede ser el proceso de quedarse detenido.

El tráfico de las proteínas

He dedicado algunos años de mi vida al estudio de la estructura y función de diversas proteínas de la membrana celular, considerando siempre los mecanismos de tráfico intracelular, puesto que cuando ocurre algún proceso que impide que las proteínas lleguen a su destino final, muchas veces se manifiesta una disfunción que puede generar una patología.

En la célula, la membrana plasmática constituye la estructura limítrofe de sus componentes integrales, además de ser la estructura principal que relaciona a la célula con su entorno. El citoesqueleto en las células hace las veces de las carreteras en la ciudad y es esencial para los mecanismos de tráfico intracelular. Las vesículas de transporte se mueven a través de los filamentos de actina y los microtúbulos, lo cual permite la comunicación entre las diferentes partes de la célula, como el núcleo, el retículo endoplásmico, la mitocondria y la membrana plasmática (véase la figura 1).

Los mecanismos para el transporte son muy estrictos; por ejemplo, las moléculas que serán transportadas a la membrana plasmática o las que serán exporta-

das son continuamente revisadas en puntos de control específicos dentro de la célula. Para ello, las proteínas están etiquetadas con una marca específica; esto es, tienen un determinado patrón de aminoácidos que sirve de señalización para determinar su destino de expresión. (Pareciera que las proteínas también necesitan un pasaporte autorizado para salir de viaje.)

La información que indica qué proteínas pueden producirse en una célula está resguardada en el núcleo, encriptada en un código (llamado código genético) formado por moléculas de ácido desoxirribonucleico (ADN). Para decodificar la información y entender el mensaje es necesario cambiar el formato del código mediante un proceso conocido como transcripción. La información que ha sido cambiada al nuevo código se llama ácido ribonucleico mensajero (ARNm); esta nueva molécula puede salir del núcleo y continuar su camino dentro de la célula.

Para favorecer el flujo de información desde el núcleo hacia el retículo endoplásmico, la información llevada por el mensajero deberá ser traducida a un nuevo lenguaje; esto lo realizan unas estructuras que se llaman ribosomas, las cuales forman parte del retículo endoplásmico. La información codificada se traduce en aminoácidos, que son las partes estructurales de todas las proteínas (véase la figura 2).

En general, desde que ocurre la **translocación** de la proteína naciente en el retículo endoplásmico, el tráfi-



Figura 1. Las vías de tráfico. Las ciudades, como las células, regulan sus vías de transporte mediante mecanismos específicos.

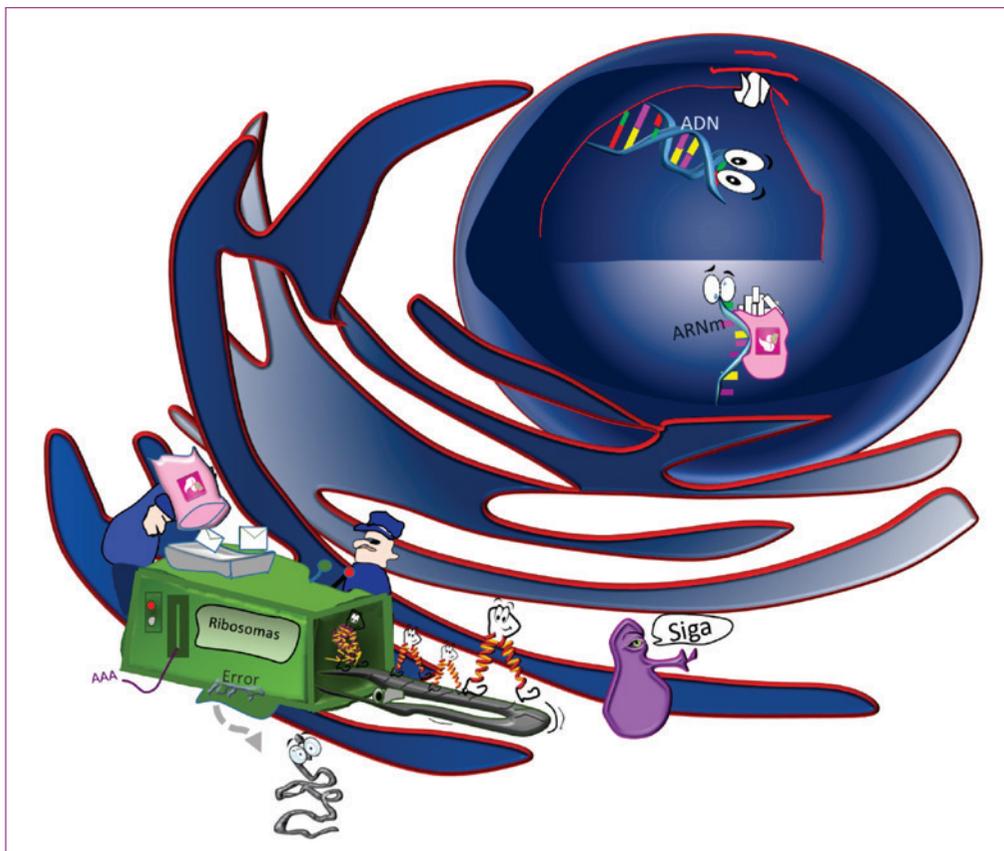


Figura 2. Flujo de la información genética desde el núcleo hasta el retículo endoplásmico. En el núcleo, la información genética se encuentra codificada en forma de ADN. Esta información necesita ser transcrita a un nuevo código formado por moléculas de ARNm, las cuales llevan el mensaje para ser traducido por los ribosomas y permitir la formación de las proteínas.

co a través de éste es altamente regulado por una maquinaria integrada por proteínas y otros factores que se aseguran de que las proteínas tengan la forma adecuada. Este punto de control es muy importante para preservar el buen funcionamiento de la célula; aunque en algunas ocasiones falla e induce algunas patologías como el cáncer, la diabetes y el Parkinson, entre otras enfermedades.

La importancia de la forma

Cuando las proteínas están correctamente plegadas, por lo regular forman estructuras que semejan un listón estéticamente enrollado; pero cuando hay defectos en la información que codifica la proteína, se pierde esta forma, ya sea parcial o completamente (a veces, en lugar de listón parece espagueti). En algunas ocasiones el control de calidad en el retículo endoplásmico no es muy exacto y la proteína mal plegada logra

continuar su camino hacia el lugar donde debería llevar a cabo sus funciones. En el mejor de los escenarios, podría ocurrir que la proteína sea funcional o que su función esté modificada (véase la figura 3, control 2). De otra manera, las proteínas podrían llegar a un destino diferente o incluso no realizar su función, lo que induce otros problemas.

En el caso de que las proteínas mal formadas sean detectadas por la maquinaria de control de calidad del retículo endoplásmico, puede ocurrir que: 1) las proteínas accesorias como las chaperoninas (u otras proteínas) favorezcan el plegamiento correcto, de manera que la proteína de interés pueda continuar su camino; 2) las proteínas mal plegadas dejen expuestas algunas partes, lo que induce su retención (arresto) intracelular y puede causar estrés reticular o incluso muerte celular; o 3) la proteína sea enviada a la maquinaria de reciclaje o a la de degradación (véase la figura 3).

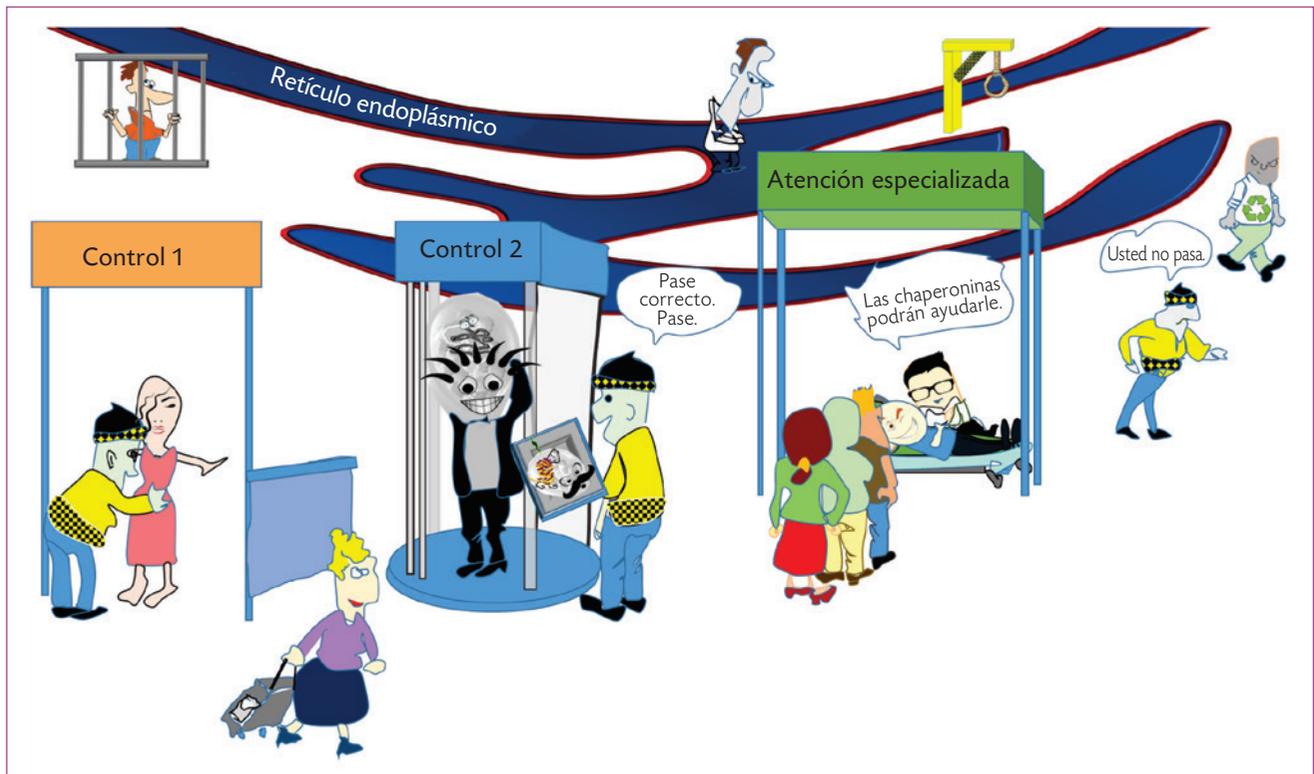


Figura 3. Control de calidad del retículo endoplásmico. *Control 1)* Para asegurar que las proteínas tienen la forma adecuada, éstas pasan por los puntos de control de calidad del retículo endoplásmico antes de ser exportadas. *Control 2)* A veces el control de calidad falla y algunas proteínas llegan a su destino final con ciertas modificaciones en su estructura. *Atención especializada)* Un conjunto de proteínas y otros factores determinan el destino de las proteínas que no pasan el control de calidad básico del retículo endoplásmico. Algunas proteínas podrían necesitar proteínas accesorias, como las chaperoninas, para favorecer su plegamiento adecuado, o bien quedar arrestadas en el retículo endoplásmico (en ocasiones, para ser degradadas o recicladas por la célula).

Si las proteínas están bien plegadas pueden seguir su camino. En la mayoría de los casos van acompañadas de otras proteínas accesorias. Las proteínas solubles pueden transitar libremente por **difusión** en el citoplasma, mientras que las proteínas que se expresan en la membrana plasmática viajan insertadas en vesículas. Al llegar al siguiente punto de parada, las vesículas se fusionan a la membrana y liberan su contenido. Al salir del retículo endoplásmico el siguiente punto de parada es el aparato de Golgi, donde se produce su maduración –lo que se conoce como procesos postraduccionales–. Una vez que las proteínas salen del aparato de Golgi, viajan hacia la región en la célula donde ejecutarán su acción.

En otras ocasiones las proteínas se ubican en algún compartimiento diferente a donde normalmente realizan su acción. Estos problemas en el direccionamiento de las proteínas tienen como resultado diversas enfer-

medades. Los problemas que inducen el defecto de tráfico algunas veces no afectan a la actividad intrínseca de la proteína afectada (o mutante) para interactuar con su **ligando** o sus efectores, de manera que para ciertas enfermedades se sabe que la proteína mutante es potencialmente funcional, pero su función se ve impedida ya que no puede alcanzar su destino final.

Un ejemplo clásico de estos defectos de tráfico se da en las proteínas que se expresan en la membrana plasmática, como el regulador transmembranal de la fibrosis quística. Dicha proteína está presente en células epiteliales y particularmente en el tejido pulmonar; sus problemas de tráfico inducen la muerte a edades tempranas. Además existen otras patologías derivadas de los defectos en el plegamiento de las proteínas de la membrana, como el déficit de antitripsina alfa 1, la hipoplasia de células de Leydig, la obesidad grave de inicio temprano, la hipercolesterolemia familiar, el albinis-

mo oculocutáneo, la retinitis pigmentosa y la acromatopsia (mejor conocida como daltonismo).

Finalmente, mi reflexión –o mi dolor de cuello– me lleva a valorar la importancia de explorar nuevas estrategias farmacológicas que puedan utilizarse con fines terapéuticos para favorecer el rescate de proteínas atrapadas en las vías de tráfico intracelular. Así como espero que mi esguince cervical desaparezca con la ayuda de algunos fármacos para que yo pueda continuar con mis actividades, espero que en un futuro cercano también existan mejores terapias que permitan recuperar la localización y función de las proteínas que inducen patologías por estar detenidas en el tráfico.

Angélica López-Rodríguez es profesor investigador de tiempo completo en la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Juárez del Estado de Durango. Estudió la carrera de Químico Farmacéutico Biólogo en la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de Tamaulipas; la maestría en la Unidad de Laboratorios de Ingeniería y Expresión Genética de la Universidad Autónoma de Nuevo León; y obtuvo el grado de doctor en Ciencias Biomédicas en el Instituto de Neurobiología de la Universidad Nacional Autónoma de México. Fue becaria de la Fundación Grass en una estancia de investigación en los Laboratorios de Investigación Marina (MBL, Woods Hole, Massachusetts, EUA). Posteriormente realizó su posdoctorado en los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de Estados Unidos. Es miembro del Sistema Nacional de Investigadores. Su trabajo de investigación se basa en el análisis biofísico de los canales iónicos relacionados con patologías (canalopatías), con la finalidad de contribuir al diseño de nuevas estrategias terapéuticas. angelica.lopez@ujed.mx

Glosario

Translocación: el paso de las proteínas desde el lugar donde se sintetizan hacia el interior del retículo endoplásmico.

Difusión: proceso del movimiento de las proteínas en la célula. Algunas proteínas pueden pasar libremente a través de las membranas (proteínas solubles); otras necesitan de moléculas o proteínas accesorias que les faciliten el flujo a través de las membranas (proteínas insolubles).

Ligando: molécula que se une a la proteína y forma un complejo.

Lecturas recomendadas

Botelho, H. M., I. Uliyakina, N. T. Awatade, M. C. Proença, C. Tischer, L. Sirianant, K. Kunzelmann y R. Pepperkok (2015), “Protein traffic disorders: an effective high-throughput fluorescence microscopy pipeline for drug discovery”, *Amaral MD Sci Rep*, 12(5): 9038.

Curran, J. y P. J. Mohler (2015), “Alternative paradigms for ion channelopathies: disorders of ion channel membrane trafficking and posttranslational modification”, *Annu Rev Physiol*, 77: 505-24.

Esposito, S., A. Tosco, V. R. Vilella, V. Raia, G. Kroemer y L. Maiuri (2016), “Manipulating proteostasis to repair the F508del-CFTR defect in cystic fibrosis”, *Mol Cell Pediatr*, 3(1): 13.

Santillán, M. L. (2013), “Tráfico dentro de las células”, *CienciaUNAM*. Disponible en: http://ciencia.unam.mx/leer/275/Trafico_dentro_de_las_celulas.