



Nombre del alumno: Arturo Rodríguez Ramos

Catedrático: Gladys Elena Aguilar Gordillo

***Tema: Investigación de enfermedades
Que fallan las proteínas***

Materia: Bioquímica

Grado: "1"

Grupo: "A"

Comitán de Domínguez Chiapas a 9 de octubre

Algunos ejemplos conocidos de cuando las proteínas sufren alteraciones

Uno de los trabajos más completos sobre la incidencia de las proteínas desordenadas en la salud es una revisión realizada por V. N. Uversky, C. J. Holyfield y A. K. Dunker, algunos científicos cuyo papel ha sido clave en el descubrimiento de la importancia de este tipo de proteínas a nivel bioinformática. Ejemplos sobre la conexión desorden-enfermedad que aparecen en dicha revisión.

Cáncer. Se ha demostrado que diversas proteínas con importantes funciones en regulación de la división celular (alfa-Feto proteína), en la red de señalización que regula la expresión de genes (p53), la respuesta a daños producidos al ADN (proteína de la susceptibilidad al cáncer de mama, BRCA1), y la muerte celular programada (miembros de la familia Bcl-2), son total o parcialmente desordenadas. Estos procesos celulares están relacionados de distintas maneras con la aparición y el desarrollo del cáncer. Tal vez el ejemplo más estudiado es la proteína supresora de tumores p53. Esta proteína realiza su función reguladora interaccionando con otras múltiples proteínas. Aproximadamente el 70% de esas interacciones está mediado por sus regiones desordenadas. Ya sea a través de mutaciones o por cualquier otro factor, si p53 pierde su función, la célula típicamente se convierte en cancerosa.

Diabetes. La diabetes mellitus, también conocida como diabetes de tipo II, se caracteriza por una progresiva disminución de la acción de la insulina que se contrarresta inicialmente con un aumento de la actividad de las células b de los islotes de Langerhans del páncreas produciendo más cantidad de esta hormona. En cambio, con el tiempo la producción de insulina

termina siendo baja, lo que finalmente provoca que aumenten los niveles de glucosa en sangre. Una de las características de la diabetes de tipo II es la formación de depósitos amiloideos en los islotes de Langerhans. La proteína anilina es el componente principal de estos agregados. Se trata de una pequeña proteína totalmente desordenada que sufre un cambio conformacional adquiriendo cierto grado de estructura y posteriormente dando lugar a la formación de los depósitos.

Encefalopatías espongiformes transmisibles. A diferencia de otras enfermedades de origen genético, o provocadas comúnmente por virus o bacterias, las encefalopatías espongiformes transmisibles se producen por la acumulación de agregados de una proteína llamada Prion: nombre escogido para indicar su composición proteica y su carácter infeccioso. Un ejemplo muy conocido de este tipo de patología es la encefalopatía espongiforme bovina o enfermedad de las vacas locas. La proteína Prion consta de dos dominios, uno estructurado y otro desordenado. El primero sufre un profundo cambio conformacional característico de estas patologías que es parcialmente responsable de los fenómenos de agregación. Una vez sufrido este cambio, procesos de unión con las proteínas Prion “malignas” (PrP^{Sc}) producen la fatal transformación en las “benignas” (PrP^C). Se ha propuesto en base a estudios estructurales que el dominio desestructurado juega un papel importante en dicha interacción. Las encefalopatías espongiformes se pueden transmitir entre individuos y entre especies por la ingesta del Prion en su conformación maligna.

Enfermedades neurodegenerativas: la enfermedad de Alzheimer. Esta enfermedad es la demencia senil más común. Los enfermos de Alzheimer presentan acumulaciones de depósitos proteicos con diferentes características morfológicas conocidos como depósitos amiloides, placas seniles y ovillos neurofibrilares. En concreto, los dos últimos están formados por

la proteína amiloide b y la proteína tau, respectivamente. Las placas seniles se generan por la agregación de la amiloide b, y en el estado agregado es cuando se convierte en neurotóxica. Estudios por RMN han revelado que antes de la agregación la proteína carece de estructura y sufre un proceso de compactación previo a la asociación. El caso de la proteína tau es similar. Antes de la agregación en ovillos tau es mayoritariamente desordenada, sufriendo un proceso de plegamiento parcial responsable de la agregación. Los estudios sobre tau se han intensificado en los últimos años pues se ha demostrado su involucración en otras patologías neurodegenerativas como la demencia frontotemporal. Existen enfermedades neurodegenerativas, conocidas también como sinucleinopatías, que se caracterizan por la formación de agregados fibrilares de la proteína alfa-sinucleína. Dentro de las sinucleinopatías se incluye variantes de las enfermedades de Alzheimer y Parkinson, la demencia por cuerpos de Lewy, que presenta una sintomatología parecida a la de las dos primeras, la atrofia sistémica múltiple, y la neurodegeneración por acumulación de hierro en el cerebro.

La regulación de las proteínas desordenadas

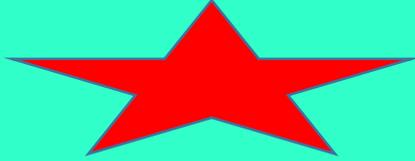
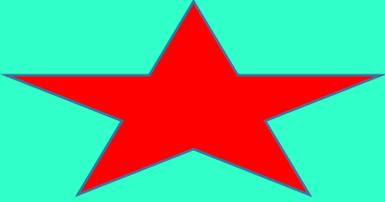
Hasta ahora se ha mencionado la implicación de las proteínas ordenadas en varias enfermedades haciendo hincapié fundamentalmente en las características biofísicas de las mismas; en su capacidad de cambiar de conformación y de estado de agregación, de unirse a otras proteínas o dianas moleculares. Debe mencionarse también que estas características tan especiales implican que la presencia de las proteínas desordenadas en la célula esté regulada de una forma más estricta, tanto en concentración como tiempo de vida [6]. Se ha demostrado que fallos en el control celular a dicho nivel están asociados también con enfermedades neurodegenerativas y cáncer. Por ejemplo, si una proteína desordenada se encuentra a concentración más alta de la necesaria, dada su plasticidad podría unirse al ligando inadecuado dando lugar a una cadena de señalización no deseada. Existen diversos mecanismos de

control que resultan en bajos niveles de abundancia y de tiempo de actuación en la mayoría de las proteínas desordenadas. Este control se realiza durante la transcripción y la translación que derivan en una baja expresión de los genes que codifican proteínas desordenadas. Asimismo, su mayor tendencia a ser degradadas permite el control del tiempo de vida. Otro mecanismo de regulación es la modificación de las proteínas posterior a su producción, lo que se conoce como modificación post-transnacional. Es conocido que las proteínas desordenadas son más susceptibles a tales procesos que dan lugar a la alteración de sus propiedades, incluyendo por lo tanto su capacidad de interacción y posibilidades de cambio conformacional.

***Amiloidosis* ocasiona el depósito de la proteína amiloide dentro de los vasos sanguíneos de la piel y de los tejidos subcutáneos, lo que podría aumentar la fragilidad de los vasos sanguíneos, produciéndose la púrpura, usualmente en los brazos. Se sospecha una amiloidosis cuando la persona desarrolla hematomas alrededor de los ojos o moratones después de mínimos roces. Los médicos pueden hacer un análisis de sangre para buscar la sustancia amiloide en la sangre y también examinar una muestra de grasa de la pared abdominal o del tejido de cualquier órgano afectado para confirmar la amilodosis. El tratamiento depende de la intensidad del amilodosis y de qué otros tejidos se ven afectados.**

La crioglobulinemia ocurre cuando las inmunoglobulinas (anticuerpo) (unas proteínas de la sangre) anómalas se aglutinan al disminuir la temperatura sanguínea (por ejemplo, cuando fluye a través de los brazos y las piernas). Estas proteínas anómalas se denominan crioglobulinas. Cuando se aglutinan las crioglobulinas en los vasos sanguíneos, éstos pueden tener fugas, lo que produce moratones y lesiones rojizas en la piel. Las

crioglobulinas se pueden detectar mediante pruebas de laboratorio. Tratar el trastorno subyacente puede contribuir a reducir estos síntomas por lo tanto si las proteínas fallan o se exceden en algo tiene repercusión la cual se tomara en el punto de vista de una enfermedad la cual nos lleve a algo grave.

CANCER	
DIABETES	
ENCEFALOPATIAS	
ALZHEIMER	
AMILOIDOSIS	