

2016 Diciembre, 6(5): 1-1

MECANISMOS MOLECULARES QUE DETERMINAN EL ROL PRO AMILOIDOGÉNICO DE LA APOLIPOPROTEÍNA A-I

Rosú, S.A.^a; Gaddi, G.A.^a, Ramella, N.A.^a; Finarelli, G.S.^a, Gisonno, R.^a, Schinella, G.R.^b, Prieto, E.D.^d, Tricerri, M.A.^{a,c}.

^aInstituto de Investigaciones Bioquímicas de La Plata (INIBIOLP). ^bCátedras de Farmacología y ^cBioquímica Clínica I, Fac. Cs. Médicas, ^dInstituto de Investigaciones Físicoquímicas Teóricas y Aplicadas (INIFTA) La Plata. CP 1900

aletricerri@yahoo.com

Introducción

Las amiloidosis son patologías crónicas, en las que proteínas mal plegadas inducen citotoxicidad de distinta severidad y en distintos órganos. La amiloidosis inducida por mutantes naturales de la apolipoproteína A-I humana (apoA-I) se presenta con diversas manifestaciones clínicas dependiendo de la variante proteica que se encuentra involucrada¹. En estudios previos determinamos que la conformación proteica puede sufrir alteraciones estructurales inducidas por parámetros pro-inflamatorios del micro ambiente que favorecen un procesamiento patogénico^{2,3}.

Objetivos

En este trabajo examinamos el efecto de mutaciones puntuales sobre la estructura, estabilidad y tendencia a la agregación de estas proteínas, así como su habilidad para unirse a ligandos del microambiente y de desencadenar respuestas celulares.

Materiales y métodos

Las proteínas fueron incubadas en distintas condiciones (pH bajo, presencia de ligandos, enzimas proteolíticas, etc), y parámetros estructurales asociados al plegamiento proteico fueron analizados por fluorescencia, microscopía u otras técnicas biofísicas y bioquímicas. Respuestas celulares fueron estudiadas mediante ELISA.

Resultados

Nuestros resultados indican que todas las variantes analizadas en condiciones de pH fisiológico (Gly26Arg, Lys107-0, Arg173Pro y Leu60Arg) son menos estables que la Wt. Arg173Pro muestra mayor tendencia a la proteólisis parcial, y menor eficiencia para solubilizar fosfolípidos, lo cual podría determinar su mayor tendencia a rendir conformaciones de la proteína libre que sean más susceptibles a agregarse y/o perder función. Pero además esta mutante se une más eficientemente a heparina, lo que podría explicar una mayor retención en un micro ambiente inflamatorio. Lys107-0 muestra mayor tendencia a agregarse que Gly26Arg, aunque, de manera interesante Gly26Arg y Arg173Pro (pero No Lys107-0) aumenta la activación de macrófagos, estimulando por tanto el ambiente inflamatorio local.

Conclusiones

Nuestros resultados sugieren que las variantes mutantes de apoA-I comparten mecanismos de patogenicidad con otras proteínas amiloidogénicas. Si bien la estabilidad estructural es probable que favorezca la agregación, es sugestivo que pequeños cambios conformacionales alteren su interacción con ligandos o susceptibilidad a proteólisis. Futuros estudios serán dirigidos para profundizar en los complejos mecanismos que determinan el delicado equilibrio en la relación estructura-función de esta proteína

Referencias

(1) Eriksson M, Schonland S, Yumlu S, et al. *J Mol Diagn* 2009; 11: 257–262. (2) Ramella NA, Rimoldi OJ, Prieto ED et al. *PLoS ONE* 2011; 6(7): e22532. (3) Rosú, S.A. et al. [PLoS One](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124946). 2015 May 7;10(5):e0124946. doi: 10.1371

Este trabajo fue subsidiado por UNLP (M158 y 187); CONICET (PIP 112 201101-00648)