

2017 Octubre, 7(1): 1-1

## **MUTACIONES EN EL EXTREMO N-TERMINAL DE LA APOLIPOPROTEÍNA A-I Y SU EFECTO EN LA TENDENCIA AMILOIDOGÉNICA**

Gaddi, G.M, Rosú, S.A., Gisonno, R. Ramella, N.A., Finarelli, G.S., Tricerri, M. A.

Instituto de Investigaciones Bioquímicas La Plata (INIBIOLP). gisemg87@hotmail.com

### **Introducción**

Amiloidosis es un grupo heterogéneo de enfermedades causadas por el plegamiento anómalo de diversas proteínas que trae en consecuencia un entorno pro inflamatorio con un descenso de pH local. Existen numerosas variantes naturales de Apolipoproteína A-I (Wt) causantes de la enfermedad como las mutaciones Leu60Arg (L60R) y Trp50Arg (W50R) que inducen depósitos proteicos renales. Estudios previos con otras variantes Iowa (Gly26Arg)<sup>1</sup>, Lys 107-0<sup>1</sup> y Arg173Pro<sup>2</sup> sugieren que la inestabilidad estructural y la tendencia a la agregación podrían ser causantes de esta patología.

### **Objetivos**

En el presente trabajo se estudió comparativamente la estabilidad, tendencia a la agregación y susceptibilidad a la proteólisis de Wt, L60R y W50R.

### **Materiales y métodos**

Los parámetros estructurales fueron analizados a dos pH: 7.4 y 5 mediante fluorescencia intrínseca frente a agente desnaturante (Gnd HCl), y apagamiento con acrilamida y la unión de la sonda Bis Ans.

La tendencia a la agregación se evaluó por incubación de las proteínas a 37 °C 48 horas a los dos pH mencionados en presencia y ausencia de heparina como modelo de glucosaminoglucano y se midió por fluorescencia.

La susceptibilidad a la proteólisis se realizó frente tripsina a pH 7.4, 1 hora de incubación y se analizó por SDS Page y western blot.

Resultados: se pudo observar que las variantes analizadas mediante desnaturación química son más inestables, en especial L60R; la mutación L60R produciría una pérdida de bolsillos hidrofóbicos que permitirían la estabilización de la estructura secundaria. La interacción con heparina no indujo agregación sensible a pH 7.4, pero en condiciones ácidas ambos mutantes muestran un incremento significativo en la tendencia a la agregación, en especial de W50R.

L60R mostró una susceptibilidad mayor a la proteólisis frente a tripsina a todos los tiempos estudiados respecto a Wt.

### **Conclusiones**

La desestabilización estructural de las variantes conduce a un plegamiento anómalo de las mismas, lo que podría producir exposición a sitios de unión a ligandos como heparina, además de sitios de corte para las proteasas y en consecuencia inducir un aumento en la tendencia de agregación principalmente en un micro entorno pro inflamatorio.

### **Referencias:**

- (1) Ramella NA. et al. *PLoS ONE* 2012
- (2) Rosú, S.A. et al. *PLoS ONE*. 2015