

Nature Communications: Desvelan un mecanismo clave de una proteína esencial para la función de los músculos y el corazón

12/01/2018

Investigadores del CNIC y de la Universidad de Columbia describen un nuevo mecanismo de regulación de la elasticidad de la titina, una proteína clave para el funcionamiento de nuestros músculos y del corazón

Investigadores del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC) y de la [Universidad de Columbia en Nueva York](#) (EE.UU.) han descubierto un mecanismo clave para la regulación de una proteína esencial para la función de los músculos y el corazón. En concreto, el trabajo, que se publica hoy en [Nature Communications](#) y que ha sido coordinado por el investigador del CNIC, el Dr. Jorge Alegre-Cebollada, describe un **nuevo mecanismo de regulación de la elasticidad de la proteína gigante titina**. Titina, explica el Dr. Alegre-Cebollada, es una proteína clave para el funcionamiento de nuestros músculos en general, y del corazón en particular. “Prueba de ello es que mutaciones en el gen de la titina son causa frecuente de miopatías y de miocardiopatías”, señala el Dr. Alegre-Cebollada.

La titina es la proteína más grande presente en el ser humano, y, por tanto, tiene multitud de funciones. Simplificando mucho, asegura el investigador del CNIC, “podemos describirla como un ‘muelle molecular’, que permite que las células musculares se contraigan en sintonía”. Sin embargo, no es un muelle sencillo y uno de los varios mecanismos físicos que determinan la elasticidad de titina es el desplegamiento de ciertas regiones de su estructura, llamadas dominios inmunoglobulina. Existen más de cien dominios en titina cuya acción concertada determina la elasticidad global de esta proteína.

Usando técnicas de bioinformática y de biología estructural, el equipo se percató de que estos dominios inmunoglobulina incluían un contenido elevado de un aminoácido muy especial, la cisteína. “En una proteína, cuando dos cisteínas están próximas, pueden dar lugar a un enlace químico entre ellas, denominado ‘puente disulfuro’”, señala Jorge Alegre-Cebollada. Los investigadores vieron que muchos de los dominios inmunoglobulina de titina podían establecer estos puentes disulfuro y, además, que era posible que se produjera un intercambio dinámico de estos puentes disulfuro, denominado isomerización. “Lo más interesante es que la presencia e isomerización de estos puentes disulfuro predecían cambios drásticos en las propiedades elásticas de la titina”, revelan.

El trabajo es fruto de la colaboración del Dr. Jorge Alegre-Cebollada con el grupo de Julio Fernández, de la Universidad de Columbia, pionero en el desarrollo de técnicas biofísicas de molécula individual para caracterizar las propiedades mecánicas de proteínas

La formación de puentes disulfuro a partir de cisteínas forma parte de un conjunto más amplio de transformaciones bioquímicas denominadas de óxido-reducción (rédox). Desde hace décadas, se conoce que procesos patológicos como el infarto conducen a cambios drásticos en el ambiente rédox del miocardio.

Principios básicos

Actualmente, el grupo del Dr. Alegre-Cebollada está investigando cómo la modificación del estado rédox de titina es utilizada por nuestro organismo como mecanismo de modulación de la actividad muscular y cardíaca, y como distintas enfermedades pueden interferir con la actividad mecánica de la proteína, resultando en pérdidas funcionales. “Los hallazgos mecánicos que publicamos han sido posibles gracias a sistemas reconstituidos *in vitro*, de los cuales hemos aprendido mucho. El reto ahora es entender cómo estos principios básicos emergen en el ser vivo, que es lo que pretendemos en mi grupo mediante un enfoque multidisciplinar que incluye lo mejor de la fisiología, la biología, la física y la bioquímica”, concluye el Dr. Alegre-Cebollada.

El trabajo es el resultado de la colaboración del Dr. Alegre-Cebollada con el grupo del Profesor Julio Fernández, de la Universidad de Columbia. El Prof. Fernández es el pionero en el desarrollo de técnicas biofísicas de molécula individual para caracterizar las propiedades mecánicas de proteínas, y su colaboración con el Dr. Alegre-Cebollada ha hecho posible describir cómo la mecánica de proteínas se puede regular bioquímicamente.

[Giganti, D., Yan, K., Badilla, C. L., Fernandez, J. M., & Alegre-Cebollada, J. \(2018\). Disulfide isomerization reactions in titin immunoglobulin domains enable a mode of protein elasticity. *Nature Communications*, 9\(1\), 185. doi:10.1038/s41467-017-02528-7](https://doi.org/10.1038/s41467-017-02528-7)

URL de origen:<https://www.cnic.es/es/noticias/nature-communications-desvelan-un-mecanismo-clave-proteina-esencial-para-funcion-musculos>