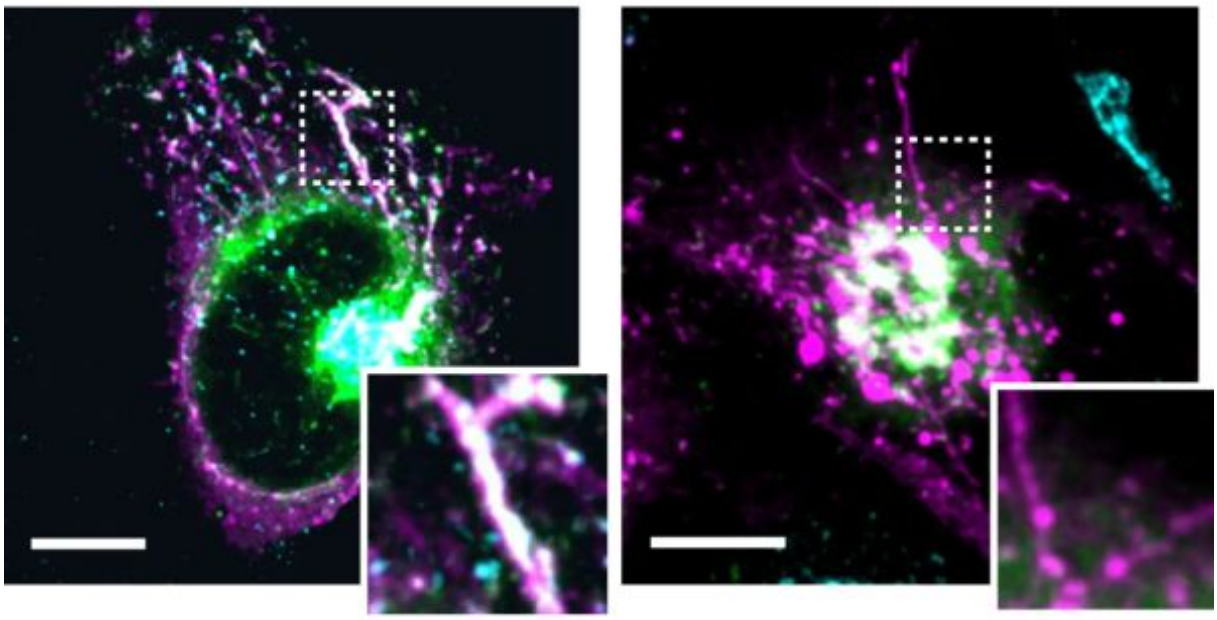


Arrojando luz sobre la clasificacion de proteinas en las celulas

Un nuevo estudio publicado en eLife proporciona una primera demostracion experimental del papel de la proteina TGN46 en el proceso de clasificacion de proteinas secretoras, identificando la region que codifica esta funcion mediante microscopia de fluorescencia cuantitativa y mutagenesis.

April 17, 2024

Las proteinas secretoras controlan varios procesos vitales como la inmunidad, el metabolismo y la comunicacion celular, desempenando un papel clave en enfermedades como el cancer o los trastornos neurologicos. Se sintetizan en el organulo del reticulo endoplasmatico y viajan a la red trans-Golgi (TGN). Este compartimento celular funciona como una estacion de clasificacion que regula el flujo dentro de la celula, organizando proteinas y otras moleculas recien sintetizadas en diferentes vehiculos que las transportan a sus destinos finales. Al igual que en una linea de ensamblaje de fabrica, cada molecula es procesada y empaquetada en vesiculas, que se guian ordenadamente hasta los compartimentos celulares correspondientes o se exportan fuera de la celula, evitando la

congestion y garantizando una funcion celular correcta.
Aunque este proceso es conocido, las senales y moleculas especificas que llevan cada proteina a sus destinos correspondientes aun no estan claras y son tema de discusion. Estudios anteriores han senalado que uno de los actores clave podria ser una proteina transmembrana, conocida como proteina TGN46, que circula rapidamente entre la red trans-Golgi y la membrana plasmatica y es transportada hasta la superficie celular mediante vesiculas que tambien suelen transportar proteinas secretoras. Sin embargo, aun no se ha demostrado su papel especifico en este proceso de clasificacion.

Investigando experimentalmente el rol de la proteina TGN46

Los investigadores del ICFO **Pablo Lujan, Felix Campelo, Javier Vera** y la **Prof. Maria Garcia-Parajo**, publican un estudio en la revista eLife en colaboracion con equipos del Instituto de Investigacion Biomedica IRB y el Centro de Regulacion Genomica CRG de Barcelona, la Universidad de Farmacia y Ciencias de la Vida de Tokio y de la Universidad Pompeu Fabra de Barcelona, donde muestran que la proteina TGN46 desempena un papel clave en la clasificacion de las proteinas en sus transportadores en la red trans-Golgi y que este papel esta descrito por la parte de la molecula ubicada en el interior dentro de la red.
Para investigar la funcion de la proteina TGN46 el equipo estudio dos tipos de celulas, con y sin proteina, y midieron que cantidad de una proteina especifica, denominada PAUF, se secretaba. Utilizando microscopia de inmunofluorescencia, vieron que las celulas mutantes, aquellas sin TGN46, secretaban un 75% menos de proteinas. Utilizando microscopia confocal de fluorescencia evaluaron cuantas vesiculas contenia cada tipo de celula, viendo que las mutantes tenian muchas menos, y midieron la tasa de exportacion de la proteina secretora con una tecnica de microscopia denominada FLIP (por las siglas en ingles de fluorescence loss in photobleaching microscopy).
Tambien observaron que esta proteina secretora PAUF estaba presente en los tubulos de la membrana de las celulas normales, pero no en las mutantes. Todos estos hallazgos indican que las celulas sin TGN46 no pueden completar correctamente la clasificacion y carga de las proteinas secretoras en sus vesiculas de transporte.
Con el objetivo de descubrir que partes del receptor TGN46 son las encargadas de las funciones de clasificacion y empaquetado, el equipo que encontro que solo el dominio luminal de la proteina, es decir, la parte del receptor que mira hacia el interior del Golgi, era necesario para completar el proceso.

Explorando a fondo el mecanismo de clasificacion

El articulo proporciona la primera confirmacion experimental de que la proteina TGN46 funciona como un receptor de cargamento, clasificando las proteinas secretoras en la red trans-Golgi, que luego se empaquetan en vesiculas que o bien las transportan a la superficie o bien las secretan fuera de la celula

Segun los autores, una opcion interesante para futuras investigaciones seria centrarse en investigar que otras proteinas secretoras son manejadas por TGN46. i¿½Los proximos pasos que queremos dar son, en primer lugar, encontrar la lista de proteinas que se secretan siguiendo esta ruta, lo que podria a largo plazo abrir nuevas opciones terapeuticas para enfermedades relacionadas con anomalias en su secrecioni¿½, senala **Felix Campelo**, investigador en ICFO y uno de los autores del estudio. i¿½En segundo lugar, desde una perspectiva mas biofisica, queremos entender el mecanismo por el cual la TGN46 clasifica y carga estas proteinas en los transportadores, porque la evidencia preliminar sugiere que la capacidad de TGN46 para formar condensados biomoleculares puede desempenar un papel en su funcion".