

EL FLUJO DE LA INFORMACIÓN Y LA PROTEOSTASIS: CONSECUENCIAS FISIOLÓGICAS*

Francisco Triana-Martínez¹, Luís Enrique Gómez-Quiroz, Mina Königsberg Fainstein

Departamento de Ciencias de la Salud, División de Ciencias Biológicas y de la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana, Iztapalapa. México D.F. Av. San Rafael Atlixco 186, Col. Vicentina. C.P. 09340. México D.F. Tel: 5804-4732; Fax: 5804-4727; correo E: mkf@xanum.uam.mx ¹Posgrado en Biología Experimental, UAMI.

RESUMEN

Proteostasis es el término que se ha ocupado para definir a la homeostasis proteínica dentro de la célula. Este concepto abarca el estudio de las proteínas de manera individual, desde su síntesis, ubicación celular y función, hasta su vida media y degradación. Sin embargo, la proteostasis también se enfoca en la actividad grupal de las proteínas, analizando cuales de ellas funcionan dentro de una red de trabajo. Cuando las proteínas interactúan como una red de trabajo, producen flujos de información a través de diversos componentes. La eficiente coordinación entre las proteínas que conforman el flujo de la información es esencial para el correcto funcionamiento y supervivencia de la célula.

PALABRAS

CLAVE:

Proteostasis, proteotoxicidad, proteínas, flujo de información

ABSTRACT

The term proteostasis has been used to define protein homeostasis within the cell. This concept comprises the study of individual proteins, starting from their synthesis, localization and function, and continuing with their half life time and degradation. The proteostasis also deals with group protein activity, analyzing which proteins function in a working network. When the proteins interact forming a network, they produce information fluxes through diverse components. The efficient coordination of proteins during information fluxes is required for the correct cellular function and survival.

KEY WORDS:

Proteostasis, proteotoxicity, proteins, information flux

INTRODUCCIÓN

Las proteínas son el componente más dinámico y complejo entre las biomoléculas que conforman a los seres vivos, ya que son las encargadas de realizar y controlar la mayor parte de las funciones de una célula. Debido a esto, también son las biomoléculas más estudiadas; aunque esto casi siempre se realiza desde un enfoque individual, lo que permite conocer la formación, destino y vida media de diversas proteínas de manera particular.

Recientemente se ha acuñado el término de proteostasis para describir la homeostasis de las proteínas. La definición clásica de proteostasis involucra la regulación global de la transcripción, traducción, tráfico, procesamiento, ensamblaje, localización y degradación de las proteínas. Lo realmente interesante de esta definición se halla en

la palabra "global", ya que la proteostasis pretende acceder a un panorama que abarque el estado entero del proteoma, así como las interacciones posibles de un solo componente con todo el resto. Para ello, la proteostasis emplea ideas establecidas por la informática incorporando los "sistemas en redes" dentro de la fisiología celular.

Para el funcionamiento normal de las células, es indispensable que las proteínas interactúen y se asocien unas con otras. Esto es fundamental para su correcta función fisiológica. Por lo que para entender mejor la complejidad que subyace en el control de las funciones celulares, se ha acuñado el concepto de red de trabajo (network). En este caso particular una red proteostásica (RP) (protein network, PN). Así, utilizando este concepto se puede entender a la proteostasis desde una perspectiva que implica una elaborada e integrada

red que gobierna "la vida de las proteínas" desde su síntesis hasta su degradación (1). Para comprender el funcionamiento de las proteínas dentro de la RP, es necesario estudiar a cada una de ellas de manera individual, definiéndola como un ente formado de materia y energía que se mueve dentro de un espacio definido (la célula en este caso) y un tiempo específico (la situación de la célula).

Es importante mencionar que actualmente se sabe que la alteración en la proteostasis de una célula, en cualquiera de los procesos antes mencionados, se ha relacionado con la etiología de una gran cantidad de enfermedades, entre las que destacan enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer y Parkinson.

PROTEOSTASIS

Actualmente el término proteostasis engloba cuatro grandes tópicos que comprenden: 1) la síntesis de proteínas, 2) su plegamiento y desdoblamiento, 3) su degradación y 4) el transporte o tráfico de proteínas (2). Aunque estos son los principales temas de estudio, los factores antes mencionados están fuertemente influenciados por diversos factores como la información genética y epigenética, el metabolismo, el estrés fisiológico al que pudiera estar sometida la célula, entre otros (3).

Para comenzar a hablar de los grandes tópicos de la proteostasis hay que entender un concepto denominado límite de proteostasis (del inglés proteostasis boundary), que a su vez integra a otros dos conceptos: la síntesis y la degradación proteica, y se define como las propiedades energéticas mínimas que una proteína debe tener para funcionar normalmente en respuesta a su red proteostásica local y a la concentración de componentes de la misma red. Con este concepto Balch y cols. (1), han propuesto al límite de la proteostasis como el equilibrio entre las proteínas que se sintetizan y las que se degradan. Partiendo de esta noción, se puede comenzar a diferenciar entre un estado proteostático saludable y uno enfermo (2). Sin embargo, esta idea es un concepto muy general, que no es posible aplicar de igual manera a todas las enfermedades que se relacionan con la pérdida de la proteostasis, ya que cada una de ellas podría fallar en un componente proteostático distinto. En un sistema proteostático normal, cada proteína tendría un límite de proteostasis definido por su propia secuencia de aminoácidos y sus modificaciones postraduccionales, por lo que dependiendo del tipo de proteína y su función específica, el límite de proteostasis variará; de manera que los componentes de la RP que estabilizaran este cambio se activaran dependiendo el estímulo.

El ambiente celular. Es importante considerar que el ambiente dentro de una célula es definitivo para entender la dinámica de la proteostasis y tal vez la primera causa para la aparición de los mecanismos que la regulan. Para definirlo de una manera precisa, se ha utilizado el término concurrido o atestado (del en inglés crowded), preferentemente al término concentrado, ya que si bien existe una alta concentración de macromoléculas, estas no son de un solo tipo. Tomadas juntas, todas las macromoléculas ocupan aproximadamente un 30% del volumen total de una célula. Por esto, el atestamiento macromolecular ejerce efectos profundos sobre la dinámica al interior de la célula, ya que puede afectar a todos los procesos en los que existan interacciones directas entre moléculas, así como a los que dependen de cambios conformacionales en moléculas específicas (síntesis de proteínas y ácidos nucleicos, señalización celular, expresión genética específica, tráfico y degradación de proteínas, funcionamiento de sistemas motiles, entre otros). La naturaleza del ambiente celular promueve en sí mismo la agregación de proteínas (y otras moléculas) y por tanto el desbalance global de la proteostasis celular (4). De aquí que los principales mecanismos que existen para promover la proteostasis se basen en disminuir los efectos del ambiente celular en estados normales y de estrés.

Síntesis y plegamiento de proteínas. El plegamiento de proteínas es el proceso que debe seguir una proteína nueva después de ser sintetizada para adquirir su estructura tridimensional específica, con la cual se volverá funcionalmente activa. Las propiedades termodinámicas codificadas en la secuencia específica de aminoácidos (almacenadas en el genoma) son muy importantes ya que determinan parcialmente la capacidad de un polipéptido de auto plegarse sin intermediarios (5).

Una manera de modelar el doblamiento de una proteína es el llamado panorama energético de plegamiento (del inglés folding energy landscape), el cual se representa como un diagrama en forma de embudo por el cual van descendiendo los estados intermediarios de la proteína durante el plegamiento. El estado no plegado es representado por un estado de alta entropía en lo más alto del embudo y el estado nativo ocupa el fondo del embudo en el estado de energía más bajo (4) (Fig.1). Para pasar de un estado a otro, las proteínas viajan por caminos de diferentes energías a través del panorama energético de plegamiento. Es aquí donde se encuentran las diferencias entre el plegamiento *in vitro* e *in vivo*. En el primero, existen numerosos estados intermediarios erráticos

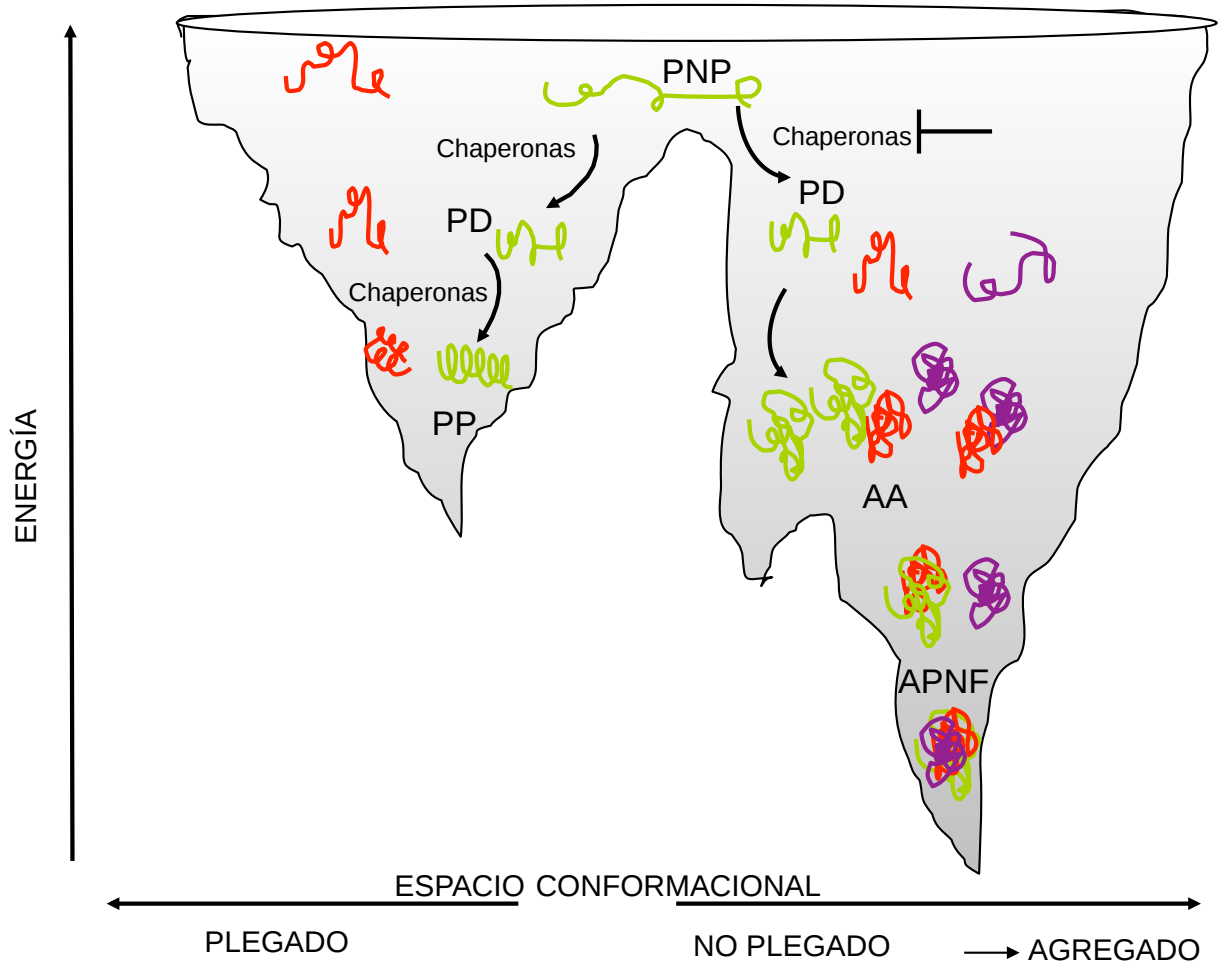


Figura 1. Panorama energético del plegamiento de las proteínas. En este diagrama se representan los posibles estados energéticos por los que puede pasar un polipéptido durante su plegamiento/desplegamiento. Los factores proteostáticos que dirigen los cambios de estado del péptido desde un estado de "péptido no plegado" (PNP) hasta un péptido en estado nativo o péptido plegado (PP) pasando por estados intermedios de "proteína desplegada" (PD). Este último estado es proclive a formar agregados amorfos (AA) que pueden unirse entre sí generando agregados proteínicos no funcionales e imposibles de degradar (APNF)

antes de pasar al estado nativo, que a veces nunca se alcanza, mientras en el plegamiento *in vivo*, los viajes a través del diagrama dirigen rápidamente hacia los estados de baja energía (6). Esto se debe a los factores fundamentales que encontramos en el plegamiento de proteínas *in vivo*, como son el nivel de traducción controlado y la presencia y concentración de proteínas chaperonas.

Las chaperonas juegan un papel sumamente importante puesto que los péptidos nacientes están propensos a plegarse de una manera incorrecta o a agregarse con otros péptidos que están siendo sintetizados al mismo tiempo en ribosomas vecinos. Es por ello que los péptidos nacientes interactúan con chaperonas unidas directamente a los ribosomas y solo cuando el péptido completo es sintetizado, se procede al plegamiento completo de

la proteína (7). El correcto doblamiento y ensamble de las proteínas está coordinado por miembros de la familia de las chaperonas HSP70 y HSP40, que se encuentran unidas al ribosoma y estabilizan al péptido cuando es sintetizado. HSP70 posteriormente recluta al siguiente complejo denominado chaperonina (TRiC), que junto con otros factores como la prefoldina llevan a cabo el correcto doblamiento de la proteína (8). Sin embargo, el estudio del plegamiento de proteínas *in vivo* se presenta más complejo de lo que parece, debido a que existen una gran cantidad de factores involucrados en el proceso. Como el estrés al que esta sometida la célula (químico, físico o metabólico), la concentración de proteínas en el medio y la edad del organismo, ya que entre más viejo sea el organismo, se aumenta la probabilidad de que los

sistemas que promueven el balance proteostático se encuentren comprometidos (9).

Agregación de proteínas, respuesta a estrés y sistemas de degradación. La mayor fuerza que promueve el plegamiento de las proteínas es la internalización de los dominios hidrofóbicos de la estructura proteica, dejando los dominios hidrofílicos expuestos al medio acuoso externo. Sin embargo, dichos dominios pueden llegar a exponerse al medio por el desdoblamiento de las proteínas. En estos casos existe la posibilidad que las cadenas hidrofóbicas expuestas, interactúen entre sí con otras cadenas vecinas o con otras proteínas que también presentan cadenas expuestas, formando así agregados no funcionales (4). Entre los factores que inducen la formación de agregados no funcionales se encuentran las mutaciones que causan el desdoblamiento y la agregación de proteínas específicas (las cuales promueven la aparición de enfermedades conformacionales como Parkinson o Alzheimer), las mutaciones en componentes de los sistemas de chaperonas o de degradación de proteínas, los errores durante la síntesis de proteínas, el estrés (oxidante o térmico) y el envejecimiento (10).

Cuando la célula entra en una situación de estrés que pueda desbalancear la proteostasis o promover el desdoblamiento de proteínas y la formación de agregados no funcionales, se activan diversos mecanismos que protegerán la integridad celular. La respuesta primaria más importante ante estados de estrés está dada por la familia de factores de transcripción HSF (del inglés heat shock transcription factor), las cuales promueven y aumentan la transcripción de diferentes miembros de la familia de chaperonas HSP (del inglés heat shock transcription protein). Es importante mencionar que la actividad de las chaperonas HSP promueve el replegamiento de la proteína antes que su degradación, ya que al unirse a las proteínas desdobladas o agregadas evitan la unión de proteasas (11).

Una segunda respuesta específica que se observa durante las situaciones de estrés, es la que lleva a cabo el retículo endoplásmico (RE). Al ser este un sitio con alta actividad para realizar modificaciones postraduccionales de proteínas (proteínas de exportación, proteínas de membrana, etc.) requiere también una alta concentración de proteínas chaperonas. Debido a esto, el RE tiene su propia respuesta al estrés denominada respuesta al mal desdoblamiento o plegamiento de proteínas o UPR (del inglés unfolded protein response) la cual es regulada por moléculas sensoras como las proteínas IRE1, ATF-6, así como con los niveles de traducción y degradación de mRNA's. El proceso de

UPR induce el aumento del número de chaperonas, pero si el estrés es prolongado puede desatar una respuesta apoptótica (apoptosis vía RE) (12).

Cuando la respuesta primaria, mediada por la estabilización ejercida por los sistemas de chaperonas, es insuficiente para controlar los niveles de desdoblamiento o daño a proteínas, la siguiente respuesta específica para mantener la proteostasis, es inducir la degradación de las proteínas dañadas. Existen dos grandes sistemas para llevar a cabo esta labor: 1) el sistema ubiquitin-proteosoma (UPS, por sus siglas en inglés ubiquitin proteasome system), que elimina, de manera regulada, a las proteínas dañadas o mal plegadas que son reconocidas y marcadas con ayuda de chaperonas (esencialmente HSP70) por las diferentes ubiquitin-ligasas del tipo E3; y 2) la autofagia, en particular la mediada por chaperonas, que es un sistema de degradación más robusto, que puede degradar y reciclar proteínas en estado de agregación.

Se sabe que la inhibición de la actividad del sistema UPS, también llamado proteosoma 26S, puede provocar enfermedades neurodegenerativas, lo que nos habla de su importancia en el control global de la proteostasis de un organismo (13).

La activación de la autofagia está estrechamente ligada con la homeostasis proteica, ya que esta puede ser activada por muchos factores (falta de nutrientes, estrés de RE, patógenos, hipoxia, estrés oxidante y daño mitocondrial), los cuales se sabe que fomentan la pérdida de la proteostasis. Es por ello, que muchos investigadores consideran a la autofagia como el mecanismo principal de protección que tienen las células para responder frente a numerosos estados de estrés (14). Hasta hace poco tiempo, se tenía la idea de que la autofagia era una vía de degradación inespecífica para organelos y contenido citosólico no deseado, sin embargo, actualmente se ha identificado una vía de autofagia selectiva para eliminar a las proteínas mal plegadas y grandes agregados no funcionales. Existen muchas evidencias sobre la participación de uno u otro sistema de eliminación de proteínas, sin embargo la evidencia experimental reportada sugiere que la autofagia tiene un mayor peso en el restablecimiento de la proteostasis que el sistema UPS, debido a la naturaleza y a la cantidad de los sustratos que elimina, así como a los diferentes estados de estrés a los que responde. No obstante, existe una estrecha relación entre ambos sistemas.

MICRODOMINIOS, REDES DE PROTEÍNAS E INFORMACIÓN

Para el correcto funcionamiento de un sistema es necesario que sus componentes estén adecuada-

mente coordinados en tiempo y espacio. Con esta noción en mente se pueden abordar los conceptos que ayudan a entender la proteostasis de una manera funcional, como son el concepto de microdominio y el de red de trabajo (del inglés network).

Un microdominio es una región subcelular en la cual se encuentran agrupadas varias proteínas (y otras moléculas) que llevan a cabo una actividad particular o definida, por ejemplo alguna vía metabólica. (15). Los microdominios son dinámicos puesto que se pueden formar o deshacer, dependiendo de las necesidades fisiológicas de la célula. Además se puede considerar que estas entidades ocupan un espacio celular particular, en el cual transmiten y procesan información funcional, por ejemplo alguna reacción química específica o síntesis metabólica

(Fig 2). Debido a estas propiedades, la dinámica de los microdominios ha sido más estudiada en el análisis de vías de señalización celular que integran múltiples estímulos extracelulares y que controlan la respuesta específica que tendrá la célula o algún componente de ésta (reorganización del citoesqueleto, transcripción específica de genes, inicio de programas específicos: división celular, apoptosis) (16). Es interesante mencionar que la morfología de una célula se encuentra íntimamente ligada a la velocidad de respuesta ante un estímulo (17), algunos microdominios necesitan formarse en circunstancias con poco espacio (volumen), a estas regiones se les denomina "hot spots" y son característicos de células como fibroblastos y neuronas (18).

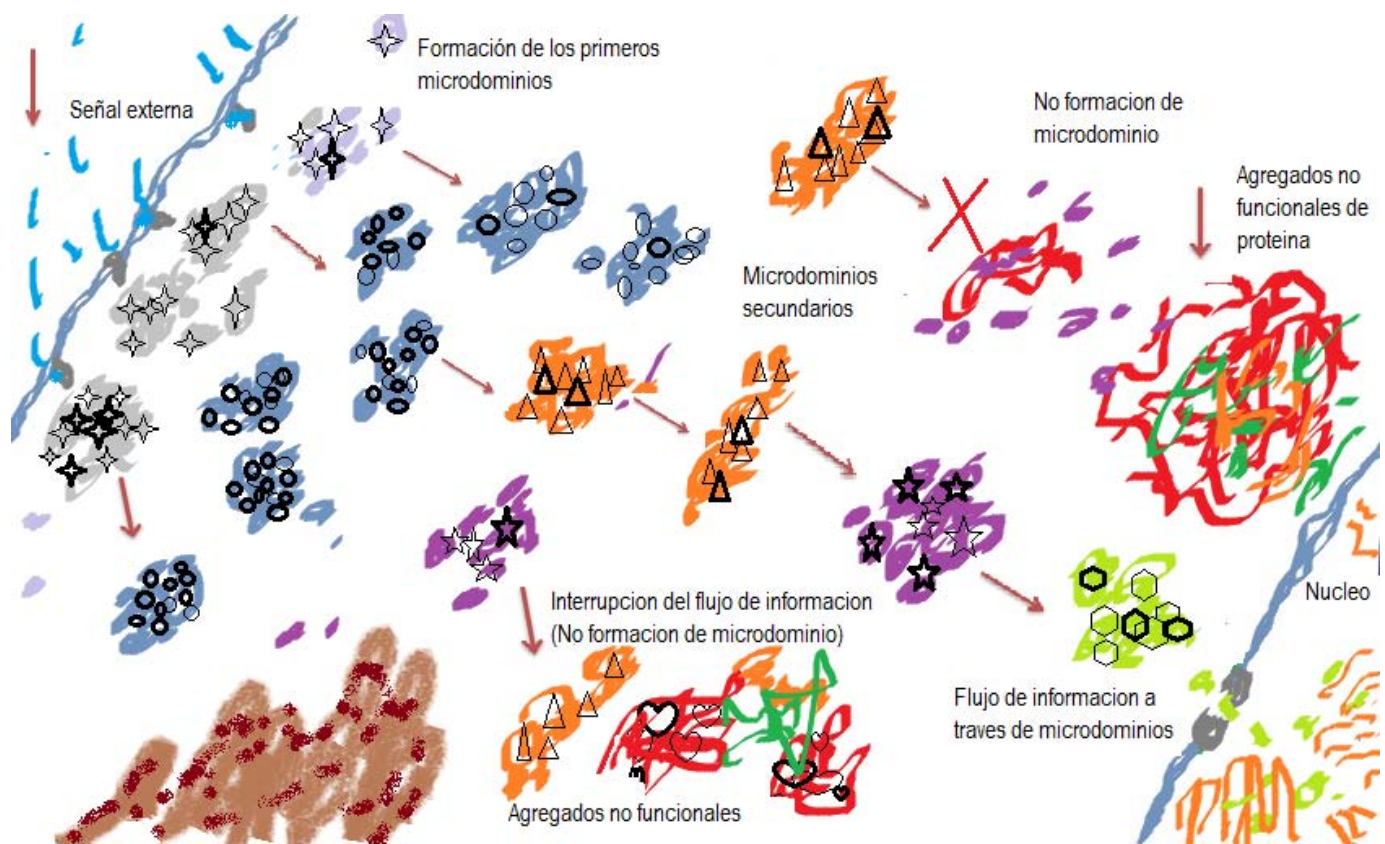


Figura 2. Flujo de la información a través de la célula. El flujo de la información a través de la célula requiere una correcta formación de microdominios y una proteostasis balanceada. Una señal externa provoca la activación de los receptores y la formación de los primeros microdominios de proteínas funcionales relacionados con estos (1). La formación de los microdominios secundarios permite la subsecuente formación de microdominios secundarios impulsados por la concentración específica en el espacio del grupo de proteína que forma el microdominio primario (2). Con esta misma dinámica los microdominios se van formando transportando la información (en forma de una proteína específica) a través de la célula (3). El transporte de la información concluye con la activación de microdominios de proteínas capaces de interactuar con el DNA y provocar así una respuesta específica al estímulo externo (4). Las alteraciones en la proteostasis en una célula produce atestamiento de proteínas no específicas o cúmulos de agregados no funcionales de proteínas que impiden el flujo de información y la correcta respuesta celular (5).

Muchos de los estímulos que pueden procesar las células activan los mismos componentes de un microdominio pero en vías de señalización diferentes (cinasas de tirosina, como Src o de Ser/Thr como MAPK o PKC), lo que demuestra el valor que tiene la formación coordinada en tiempo, espacio y concentración de componentes necesarios de microdominios específicos. Además el hecho de que los microdominios sean entidades dinámicas y cambiantes explica el porqué, aún y cuando existe una gran cantidad de interacciones y entrecruzamientos entre vías de señalización, aun así se llega a una respuesta adecuada en la señalización celular.

Ahora bien, se conoce como redes de trabajo a los patrones de interconexiones entre cierto grupo de elementos (19). En el contexto de la biología celular y molecular, las redes comenzaron a manifestar su importancia cuando se logró obtener grandes cantidades de información a través de tecnología que mapeaba a gran escala el estado de la célula en un mismo punto temporal, en particular en los estudios de microarreglos genéticos y proteómicos. Es por ello que para organizar y entender apropiadamente estas grandes bases de datos, se comenzó a usar un software que agrupara los genes y proteínas, basándose principalmente en la interacción específica o inespecífica, directa o indirecta con otros genes y proteínas. Con el avance de las tecnologías informáticas, el concepto de red de trabajo evolucionó de un simple criterio de organización de datos, a una herramienta de importancia fisiológica real, que pone de manifiesto la interacción específica entre grupos de genes, y grupos de proteínas en una circunstancia dada. Uno de los grandes logros de estos métodos de investigación es el concepto de interactoma el cual pretende ser un compendio que abarque todas las interacciones posibles entre el conjunto de moléculas de una célula. En el caso de las proteínas, se refiere a la interacción proteína-proteína (PPI, del inglés protein-protein interaction) o la red de interacción de las proteínas (PIN, del inglés protein interaction network). A la fecha ningún interactoma ha sido completado al 100% (19,20).

Para el correcto funcionamiento de una red de trabajo es necesario que posea una estructura adecuada. Y para entender como está organizada la estructura de la red es factible descomponer a la misma en subunidades más pequeñas denominadas módulos. Esta propiedad de regulación permite reducir su topología y agruparlas en unidades individuales. Esto permite definir a una red de trabajo, no por las conexiones que existan entre unidades individuales que la forman, si no por la información que puede ser transmitida de un

módulo a otro, identificando a su vez redes específicas más pequeñas que ocurren repetidamente y proveen información acerca de la funcionalidad de la red denominadas redes de motivos (del inglés, motif networks) (21).

El concepto de módulo o comunidad es otra manera adecuada de describir un microdominio. Ya que un microdominio funciona como un modulo establecido que interactúa directamente con otro microdominio para transportar/procesar información como lo haría un modulo con otro. La cantidad y el tipo de información que procese dependerá del componente principal del microdominio y a la red al que pertenezca.

Regresando a la teoría de información, recordemos que ésta se define como un mensaje que posee un significado el cual va a provocar una transformación de estado en el objeto/sujeto que reciba el mensaje. Al ser recibido el mensaje se genera un conocimiento nuevo que permite al objeto/sujeto tomar decisiones coherentes a su nuevo estado. En la teoría de la información se entiende al flujo de la información como un circuito dinámico en el cual existe una fuente emisora de un mensaje. El mensaje viaja a través de un canal hasta un receptor, y para poder ser entendido, tendrá información cifrada en un tipo de código específico teniendo como unidad mínima de información al símbolo (una entidad que representa la mínima parte de información transmisible entendible). Durante el viaje del mensaje puede existir ruido (interferencia) en el canal, el cual puede distorsionar el mensaje. Esta distorsión está ligada al concepto de entropía, entre más se requiera procesar información del sistema, menor tendrá que ser su nivel de entropía (22).

FLUJO DE INFORMACIÓN EN LOS SISTEMAS BIOLÓGICOS

Siguiendo con la teoría de la información, una correlación entre dos objetos o fenómenos, se considera lo mismo que la información mutua o compartida por ambos. En un sistema biológico, los cambios de estados o adaptaciones integran una correlación entre el organismo y su ambiente, por esto los cambios que suceden en un organismo dependen de la información compartida entre éste y su ambiente. Ello tal vez sea el principio fundamental para entender cómo es que la información física y simbólica están unidas íntimamente a los sistemas biológicos. La vida, necesita mantener una constante producción de masa biológica utilizando la energía y materia disponible en su ambiente, sin un continuo flujo de energía, el orden que presentan los sistemas biológicos des-

aparecería. Con este flujo constante de materia y energía, los sistemas biológicos pueden manejar diferentes estados de entropía, lo que permite desarrollar estructuras ordenadas/especializadas con un comportamiento específico (22). De estas estructuras, las más especializadas son sin lugar a duda las proteínas; las cuales pueden funcionar como entidades portadoras de información, i.e. cada una de ellas actúa como un símbolo específico (que en conjunto forman un código complejo), lo cual representa una acción dentro de la célula. A partir de aquí, es posible empezar a entender cómo es que las células procesan información y porqué un buen estado proteostático influye de manera efectiva sobre dicho fenómeno. En primera instancia, la información viaja a través de flujos concretos en una dirección preferente, que va desde el ambiente hacia el interior de la célula, en particular al núcleo. Las vías de transducción de señales son el ejemplo básico para analizar el flujo de información dentro de la célula. Se ha considerado al proceso de señalización en la célula como un reactor bien mezclado, en el cual las proteínas reaccionan entre sí siguiendo movimientos tipo brownianos que acercan a las moléculas a la distancia adecuada para reaccionar en un ambiente gobernado por movimientos estocásticos, en el cual pueden lograr que favorezcan las reacciones celulares (23,24). Actualmente se considera a la estructura en donde convergen y reaccionan las moléculas señalizadoras como un modelo de sistema de flujo abierto. Estos sistemas están compuestos por unidades dinámicas conectadas que poseen una entrada de información y una salida, y durante la interacción de ambas partes la información es procesada.

En el caso de las células, puede verse a las proteínas, no como moléculas que reaccionan químicamente con otras, si no como una representación molecular que puede transportar cierto tipo de información, y recordando que los microdominios están compuestos por una alta densidad de proteínas que representan un tipo específico de información, entonces cuando los microdominios interactúan entre sí, transportan la información a través del espacio, lo cual favorece el procesamiento y la transformación de la información simbólica hacia información funcional, la cual iniciará la respuesta específica de la célula (Fig 2). De manera que el procesamiento será el cambio de estado que sufren las proteínas receptoras del mensaje, y que las convierte en la nueva fuente portadora de información sobre el estado del ambiente. La formación de los microdominios optimiza el transporte y el procesamiento de información, ya cada microdominio funciona tanto como un canal y como una fuente que provee la información específica,

mientras que el subsiguiente microdominio actuará de igual manera como canal y como receptor de la mensaje.

LA INTERRUPCIÓN DEL FLUJO DE LA INFORMACIÓN POR LA PÉRDIDA DE LA PROTEOSTASIS Y REPERCUSIONES FISIOLÓGICAS

Como se ha señalado, el mayor reto de la proteostasis es evitar y disminuir el desdoblamiento de las proteínas y evitar la formación de agregados no funcionales. Por lo que es interesante mencionar la existencia de sitios específicos para la acumulación de agregados de proteínas. A este sitio específico se le ha denominado agregosoma y aunque se le ha situado en el citoplasma, no se encuentra de manera permanente en la célula, sino que solo se observa en algunos estados de enfermedad que promueven la agregación de proteínas debido a que los sistemas de eliminación de las mismas se encuentran alterados (25).

Las enfermedades neurodegenerativas son un ejemplo patológico de una alteración en la proteostasis, puesto que la mayoría de ellas presentan agregados insolubles. Como ejemplo podemos mencionar la agregación de las placas de amiloide durante la enfermedad de Alzheimer, los cuerpos de Lewy en la enfermedad de Parkinson y los agregados de huntingtina durante la enfermedad de Huntington. Con el paso del tiempo estos comienzan a ganar importancia en la disfunción fisiológica celular, haciendo que se manifiesten nuevas complicaciones para las células que las llevan a una completa disfunción e inducen neurodegeneración.

En el caso del envejecimiento y la senescencia celular, a nosotros nos gustaría sugerir que el exceso de agregados proteínicos no degradados por los sistemas antes mencionados, puede detener los mecanismos de flujo de información dentro de la célula. Ya que su acumulación (atestamiento de proteínas) impedirá el buen funcionamiento de las redes al frenar la conexión directa entre los microdominios, puesto que tantas proteínas se estorban unas a otras. Esto mismo explicaría porque las células senescentes no son susceptibles a reaccionar ante estímulos externos como los estímulos mitogénicos ni apoptóticos. El atestamiento y alteración en la correcta comunicación celular podrían también explicar porque las células senescentes se consideran una fuente de inflamación al secretar al medio citocinas y factores pro-tumorales, sin ningún sentido aparente, en lo que ahora se conoce como fenotipo secretor asociado a la senescencia SASP (del inglés senescent-associated secretory phenotype) (26). Por lo que el envejecimiento

celular podría verse como una alteración en la proteostasis que conlleva al incorrecto flujo de la información lo cual inevitablemente altera todas las funciones celulares.

OBSERVACIONES FINALES

La visión global de la proteostasis permite tener un punto de vista diferente sobre el funcionamiento de la célula con base al estado general de su proteoma en un punto temporal específico. Por ello, se considera a la proteostasis como clave para la fisiología correcta de la célula y del organismo durante su desarrollo y teniendo especial importancia la resistencia del organismo frente a estresores ambientales.

Por lo tanto, la homeostasis de la célula dependerá de los factores que promueven una correcta proteostasis, en especial a la llamada red proteostásica. El entender de una manera global las interacciones, estados y destinos de cada una de las proteínas llevará a una comprensión más adecuada del funcionamiento del proteoma y de como éste y la proteostasis influyen sobre la fisiología y patología celular en formas que aun no conocemos.

Agradecimientos. Los autores agradecen a la Dra. Viviana I. Pérez del Instituto Pauling de la Universidad Estatal de Oregon, EUA, por sus valiosos comentarios. Este trabajo es apoyado por el CONACYT CB-2012-178349. F. Triana es apoyado por el CONACYT para estudios de doctorado. 

REFERENCIAS

1. Balch W, Morimoto R, Dillin A, Kelly J (2008) Adapting proteostasis for disease intervention. *Science* 319:916-919.
2. Roth DM, Balch W (2011) Modeling general proteostasis: proteome balance in health and Disease. *Curr Op Cell Biol* 23:126-134.
3. Powers E, Morimoto R, Dillin A, Kelly J, Balch W (2009) Biological and chemical approaches to diseases of proteostasis deficiency. *Annu Rev Biochem* 78:959-991.
4. Ellis J, Minton A (2006) Protein aggregation in crowded environments. *Biol Chem* 387: 485-497.
5. Dill K, Ozkan S, Shell M, Weikl T (2008) The protein folding problem. *Annu Rev Biophys* 37:289-316.
6. Auer S, Miller M, Krivov S, Dobson C, Karplus M, Vendruscolo M (2007) Importance of metastable states in the free energy landscapes of polypeptide chains. *Phys Rev Lett* 99:178-184.
7. Elcock A (2006) Molecular simulations of co-translational protein folding: fragment stabilities, folding cooperativity, and trapping in the ribosome. *PLoS Comput Biol* 2, e98
8. Hartl U, Bracher A, Hayer-Hartl M (2011) Molecular chaperones in protein folding and proteostasis. *Nature* 475: 324-332.
9. Chakraborty K, Chatila M, Sinha J, Shi Q, Poschner C, Sikor M, Jiang G, Lamb C, Hartl U, Hayer-Hartl M (2010) Chaperonin-catalyzed rescue of kinetically trapped states in protein folding. *Cell* 142:112-122.
10. Tyedmers J, Mogk A, Bukau B (2010) Cellular strategies for controlling protein aggregation. *Nat Rev Mol Cell Biol* 11: 777-788.
11. Baird N, Turnbull D, Johnson E (2006) Induction of the heat shock pathway during hypoxia requires regulation of heat shock factor by hypoxia-inducible factor-1. *J Biol Chem* 281: 38675-38681.
12. Liu Y, Ye Y (2011) Proteostasis regulation at the endoplasmic reticulum: a new perturbation site for targeted cancer therapy. *Cell Res* 21:867-883.
13. Martínez A, Portero-Otin M, Pamplona R, Ferrer I (2010) Protein targets of oxidative damage in human neurodegenerative diseases with abnormal protein aggregates. *Brain Pathol* 20: 281-297.
14. Kroemer G, Mariño G, Levine B (2010) Autophagy and the integrated stress response. *Mol Cell* 40: 280-293.
15. Neves SR, Tsokas P, Sarkar A, Grace E, Rangamani P, Taubenfeld S, Alberini CM, Schaff JC, Blitzer RD, Moraru II, Iyengar R (2008) Cell shape and negative links in regulatory motifs together control spatial information flow in signaling networks. *Cell* 133: 666-680.
16. Wang Y, Botvinick E, Zhao Y, Berns M, Usami S, Tsien RY, Chien S (2005) Visualizing the mechanical activation of Src. *Nature* 434:1040-1045.
17. Meyers J, Craig J, Odde D (2006). Potential for control of signaling pathways via cell size and shape. *Curr Biol* 16:1685-1693.

18. Craske ML, Fivaz M, Batada N, Meyer T (2005) Spines and neurite branches function as geometric attractors that enhance protein kinase C action. *J Cell Biol* 170: 1147-1158.
19. Easley D, Kleinberg J (2010) *Networks, Crowds, and Markets—Reasoning About a Highly Connected World*. New York, NY: Cambridge University Press.
20. Vidal M, Cusick M, Barabási AL (2011) Interactome networks and human disease. *Cell* 144: 986-998.
21. Rosvall M, Bergstrom CT (2007) Maps of random walks on complex networks reveal community structure. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105: 1118-1123.
22. Corning P (1995) Synergy and self-organization in the evolution of complex systems. *Systems Research*, 12: 89-121.
23. Ivanović-Šašić AZ, Marković VM, Anić SR, Kolar-Anić LjZ, Cupić ŽD (2011) Structures of chaos in open reaction systems. *Phys Chem Chem Phys* 13: 20162-20171.
24. Von Delius M, Leigh DA (2011) Walking molecules. *Chem Soc Rev* 40: 3656-3676.
25. Kawaguchi Y, Kovacs J, McLaurin A, Vance JM, Ito A, Yao TP (2003) The deacetylase HDAC6 regulates aggresome formation and cell viability in response to misfolded protein stress. *Cell* 115: 727-738.
26. Davalos AR, Coppe JP; Campisi J, Desprez PY (2010) Senescent cells as a source of inflammatory factors for tumor progression. *Cancer Metastasis Rev* 29 :273-283.