

Describen cómo interaccionan dos proteínas que contribuyen a la resistencia mecánica de la piel

- Se ha obtenido una imagen 3D detallada de la unión entre dos proteínas de hemidesmosomas.
- Los resultados ayudan a entender cómo se forman estas estructuras de adhesión de los epitelios.

Un equipo de investigadores del Centro de Investigación del Cáncer (Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer de Salamanca, centro mixto del Consejo Superior de Investigaciones Científicas y de la Universidad de Salamanca), del Centro Universitario de la Defensa de Zaragoza y del Netherlands Cancer Institute de Ámsterdam (Países Bajos), ha descrito como interaccionan dos proteínas esenciales para mantener la unión entre epidermis y dermis. El trabajo, publicado en la revista *Structure*, revela a nivel atómico cómo se produce la unión entre la integrina $\alpha6\beta4$ y BP230, dos proteínas de los hemidesmosomas.

Los epitelios, como la epidermis, se asientan sobre unas láminas fibrosas, denominadas membranas basales, formadas por proteínas de matriz extracelular. La unión entre epitelios y membranas basales se produce a través de unos complejos multi-proteína localizados en la membrana de las células epiteliales, denominados hemidesmosomas. La integrina $\alpha6\beta4$ es una proteína esencial de hemidesmosomas, que se adhiere a proteínas de la membrana basal. En el citoplasma, las proteínas plectina y BP230 se unen a $\alpha6\beta4$ y la conectan con los filamentos intermedios del citoesqueleto. Alteraciones genéticas o autoinmunes que afectan a proteínas de los hemidesmosomas reducen la resistencia de la piel y causan enfermedades como el penfigoide ampolloso y diversos tipos de epidermolísis bullosa.

“A pesar de la relevancia de los hemidesmosomas para la integridad de la piel y otros epitelios, aún se conoce muy poco sobre la estructura y organización de estos complejos. Tampoco está del todo claro cómo se forman y desensamblan estas estructuras”, explica el Dr. José María de Pereda, investigador del CSIC en el Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer, que es el investigador principal del trabajo.

Con el fin de comprender cómo se organizan los hemidesmosomas, los investigadores han analizado la interacción entre las proteínas $\alpha6\beta4$ y BP230. Primero han identificado las regiones de $\alpha6\beta4$ y BP230 entre las que se produce el contacto. Seguidamente han empleado cristalografía de rayos-X para resolver la estructura de $\beta4$ unida a BP230. “Con anterioridad habíamos caracterizado la interacción entre $\alpha6\beta4$ y plectina. Ahora hemos visto que BP230 se une a $\alpha6\beta4$ de una forma totalmente diferente. El gran nivel de detalle obtenido ha permitido identificar aminoácidos en $\alpha6\beta4$ y BP230 que juegan un papel clave para que ambas proteínas encajen”, explica el Dr. de Pereda.

El trabajo también ha revelado que la unión de BP230 a $\alpha6\beta4$ es necesaria para la incorporación de BP230 en los hemidesmosomas. Por otro lado los resultados sugieren mecanismos que podrían romper esta unión cuando los hemidesmosomas se disocian, como por ejemplo durante la cicatrización de heridas.

Este trabajo ha sido posible gracias a proyectos financiados por el Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, y por las comunidades autónomas de Castilla-León y Aragón. Estas ayudas han sido cofinanciadas por el Programa FEDER de la Unión Europea. Este trabajo también ha sido posible gracias a los laboratorios de luz sincrotrón ALBA (España), Diamond (Reino Unido) y EMBL-DESY (Alemania).

Artículo de referencia

Manso JA, Gómez-Hernández M, Carabias A, Alonso-García N, García-Rubio I, Kreft M, Sonnenberg A, de Pereda JM (2019) "Integrin $\alpha6\beta4$ recognition of a linear motif of bullous pemphigoid antigen BP230 controls its recruitment to hemidesmosomes." *Structure* 27, 1-13.

doi: <https://doi.org/10.1016/j.str.2019.03.016>

Este artículo también está disponible en el repositorio abierto BioRxiv

doi: <https://doi.org/10.1101/402123>