

Importancia de la estructura y plegamiento en las proteínas: enfermedades, terapia y usos en biotecnológicos

**Lic. Felipe de Jesús Vázquez Alba
Dr. Hugo Nájera Peña
Universidad Autónoma Metropolitana
Unidad Cuajimalpa**

Abstract

Proteins are one of the most important biomolecules for life, due to are involved in a wide range of essential functions for all organisms, for example, it participate in the response of the immunological system, in metabolism reactions, as well as in the oxygen transport in the blood, among others. Hence, normally, the function of proteins is directly related to the native state, since in certain circumstances a protein can acquire a non-native structural states that have been associated with a long list of human illness called amyloidosis. Which are characterized by the presence of amyloid fibers, in some cases, this type of structure is essential for the regulation or activation of proteins, in this case they are known as functional amyloids. This work addresses the importance of protein folding and structure, procedures and tools used to study this phenomenon, conditions related to unconventional folding, as well as the therapeutic strategies for these conditions and the use of biotechnology to take advantage of these amyloid structures.

Keywords

Folding, structure, native state, amyloidosis.

Resumen

Las proteínas son una de las biomoléculas más importantes para cada una de las células que conforman a los organismos, pues se encuentran involucradas en un amplio rango de funciones esenciales de un organismo. Por mencionar algunos ejemplos, participan en la respuesta del sistema inmunológico, en reacciones del metabolismo, así como en el transporte de oxígeno en la sangre, entre otros. Para ello, normalmente, la función de las proteínas

se encuentra relacionada directamente con el estado nativo, ya que, en determinadas circunstancias, una proteína puede adquirir estados estructurales distintos al nativo que se han asociado con una gran lista de padecimientos en humanos, llamadas amiloidosis. Las cuales se caracterizan por la presencia de fibras amiloides, en algunos casos, este tipo de estructura es esencial para la regulación o activación de las proteínas, en este caso se les conoce como amiloides funcionales. En este trabajo se aborda la importancia del plegamiento y estructura de las proteínas, procedimientos y herramientas que se utilizan para estudiar este fenómeno, padecimientos relacionados a un plegamiento no convencional, así como las estrategias terapéuticas para dichos padecimientos y el aprovechamiento que le ha dado la biotecnología a las estructuras amiloides.

Palabras clave

Plegamiento, estructura, estado nativo, amiloidosis.

Composición y estructura

Las proteínas también consideradas como biopolímeros, son estructuras altamente complejas que se encuentran formadas por pequeños bloques o monómeros denominados aminoácidos o residuos (cuando se encuentran unidos entre sí). Existen veinte distintos aminoácidos que forman convencionalmente a las proteínas y comparten una estructura en general, se encuentran formados por un carbono central denominado carbono α (α), un grupo ácido carboxílico, un grupo amino, un átomo de hidrógeno y un grupo adicional llamado grupo R o cadena lateral. Este último es un grupo químico que varía en su estructura, tamaño, carga y solubilidad en el agua,

el cual es característico para cada uno de los aminoácidos, pues le confiere sus características físicoquímicas, es así como pueden clasificarse en distintos tipos, por ejemplo, en aminoácidos aromáticos, con carga positiva, negativa o neutra, así como su afinidad por las moléculas de agua, es decir, hidrofóbicos (repelen al agua) como los que contienen anillos aromáticos o hidrofílicos (con mayor afinidad al agua), como los que contienen grupos hidroxilo.

Las proteínas se encuentran formadas por la unión consecutiva de residuos llamada “secuencia de aminoácidos” (cadena polipeptídica) que está dada esencialmente por la información genética, la cual determina el orden, combinación y posición de los aminoácidos y determina la longitud de la secuencia (péptidos, polipéptidos y proteínas). La unión entre aminoácidos se lleva a cabo por un enlace químico del tipo amida o también considerado como enlace peptídico, que sucede entre el grupo carboxílico de un residuo y un grupo amino del siguiente. Sin embargo, la secuencia de aminoácidos solo es el inicio para que una proteína pueda alcanzar estructuras demasiado complejas y así adquirir su capacidad funcional, esto es posible a través de un intrincado fenómeno llamado “plegamiento” o *foldings* en inglés (analizado más adelante), pudiendo alcanzar una estructura tridimensional que le confiere una función biológica específica (en condiciones no patológicas), esta estructura o conformación es considerado como el “estado nativo”.

En proteínas existen cuatro estados o niveles de organización estructural que puede adquirir una cadena polipeptídica. Por ejemplo, el más sencillo de ellos es la “estructura primaria” o desnaturalizada,

que corresponde únicamente a la secuencia de aminoácidos (figura 1), en donde, el único tipo de enlaces o interacciones es el enlace peptídico que los une.

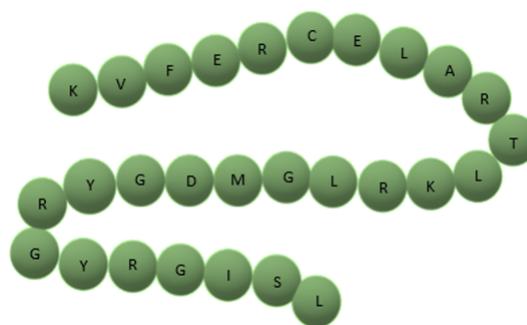


Figura 1. Estructura primaria en proteínas.

El siguiente nivel corresponde a la adquisición de una “estructura secundaria” (figura 2), en donde, los residuos de la secuencia adquieren un ordenamiento en el espacio con patrones repetitivos, que permiten formar principalmente dos tipos de estructura secundaria repetitiva, el primero de ellos corresponde a la formación de espirales o hélices α , que normalmente son representados gráficamente como cintas helicoidales, mostradas en la figura 2A, por otra parte, una conformación más alargada, corresponde a la formación de láminas β plegadas (debido a que el arreglo de los átomos del esqueleto de los residuos se encuentran en forma de zig-zag, confirmando dicho aspecto), este tipo de estructura secundaria es normalmente presentado como cintas en forma de flechas (figura 2B) y cuando se encuentran adyacentes entre sí pueden ser paralelas o antiparalelas (Nelson, 2019). En este nivel de organización, las principales interacciones que las estabilizan son una enorme cantidad de

interacciones débiles, del tipo puentes de hidrógeno, que se forman entre los grupos amino y carboxílicos de los aminoácidos, sin contemplar las cadenas laterales de los mismos.

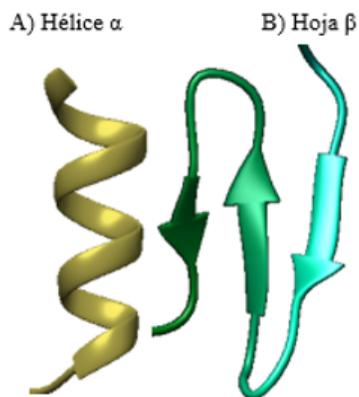


Figura 2. Tipos de estructura secundaria en proteínas.

Por otra parte, la combinación de estructuras secundarias del tipo hélices α y hojas β plegadas dan origen a un tercer nivel de organización estructural en proteínas, denominado “estructura terciaria” (figura 3). Como se puede observar en la figura 3, las estructuras tipo hélices α y hojas β plegadas, se encuentran unidas por un tipo de estructuras llamadas asas o *loops* que permiten la unión entre los dos tipos de estructura secundaria (Nelson, 2019). Para este nivel de organización estructural, participan todos los átomos de los aminoácidos, es decir, se incluyen las cadenas laterales, ya que permiten la formación de diferentes tipos de interacciones que estabilizan a las proteínas, entre ellas, podemos mencionar interacciones débiles, como los puentes de hidrógeno, fuerzas de van der Waals, interacciones electrostáticas o en contraparte interacciones fuertes,

del tipo covalente, como la formación de puentes disulfuro entre los átomos de azufre presentes en las cisteínas.

Por otra parte, algunas proteínas cuentan con un estado aún más complejo de organización, este corresponde a una “estructura cuaternaria” (figura 3B). En este nivel de organización participan más de una cadena polipeptídica que forman a las proteínas, estas son denominadas subunidades, las cuales pueden ser totalmente iguales o distintas (Nelson, 2019), un ejemplo de ello es la estructura de una proteína llamada trifosfato isomerasa presentada en la figura 4, una proteína fundamental en el metabolismo de los carbohidratos. En este nivel de organización participa el mismo tipo de interacciones presentes en las proteínas con estructura terciaria que estabilizan a las proteínas.

Plegamiento.

El cómo una cadena polipeptídica totalmente desordenada adquiere uno de los niveles de organización mencionados en la sección anterior, sucede como resultado del fenómeno de plegamiento. Este inicia desde que los ribosomas se encuentran sintetizando la cadena polipeptídica o una vez que se ha sintetizado totalmente, es decir, desde un estado desplegado (D), a partir de este punto la cadena polipeptídica pasa a través de una serie de intermediarios estructurales (I) hasta llegar al estado plegado o nativo (N), (Dobson, 2004), ¿suena un proceso relativamente sencillo, cierto?, sin embargo, este proceso es tan complejo que gran parte sigue siendo desconocido, por lo tanto, resulta complicado tratar de dilucidar completamente la ruta o mecanismo por el cual una sola proteína se pliega, debido a la gran diversidad y complejidad de

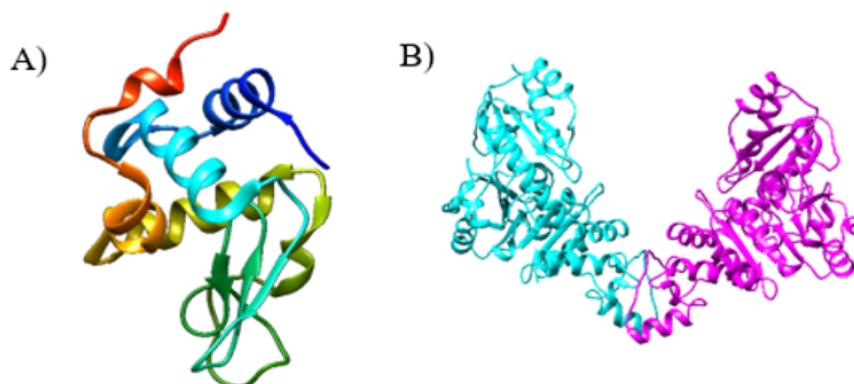


Figura 3. Estructura terciaria y cuaternaria en proteínas. Para representar la estructura tridimensional de las proteínas se muestra la estructura de la lisozima de clara de huevo de gallina (HEWL) con el identificador 7D0W en el *protein data bank* (PDB), panel A y la estructura de la triosafosfato isomerasa con el identificador 1CI1 en el PDB, para representar la estructura cuaternaria, panel B, la cual se encuentra formada por dos subunidades iguales.

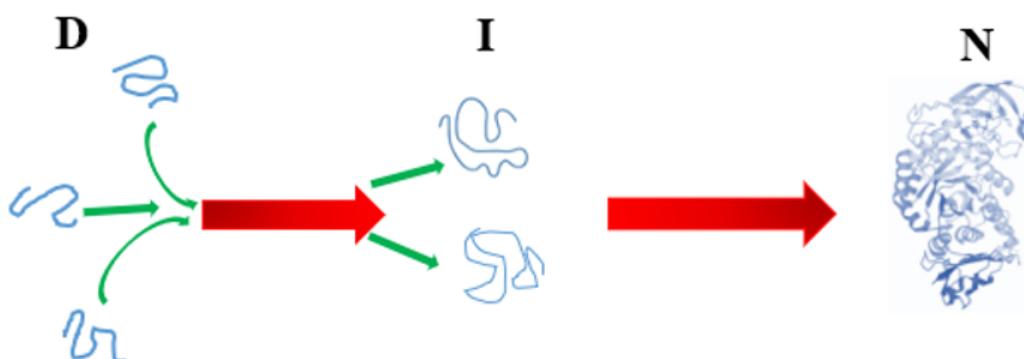


Figura 4. Representación general del plegamiento de proteínas.

las proteínas, es así que sigue siendo un reto para los investigadores interesados en este ámbito. Cuando se ha estudiado este fenómeno, se ha demostrado que el cambio de una conformación estructural a otra, implica una gran cantidad de parámetros, por mencionar algunos, se habla del aumento o disminución de interacciones entre los átomos de los aminoácidos, cuestiones termodinámicas, como cambios de energía y grados de desorden, así como las condiciones en las que se esté estudiando el plegamiento (Dobson, 2004). Para representar de la manera más general posible el concepto de plegamiento, en la figura 4 se esquematiza el estado D, como uno de los millones de conformaciones desordenadas en las que se puede encontrar una cadena polipeptídica recién sintetizada, pasando por algunos intermediarios (I) clave, con una organización mayor que promueven la adquisición de una conformación tridimensional estable, el estado nativo (N).

Plegamiento no convencional.

El plegamiento hacia el estado nativo permite que una proteína pueda adquirir su función biológica específica, sin embargo, esto ocurre en ausencia de alteraciones que perturben o alteren el mecanismo de plegamiento, es decir, que una cadena polipeptídica en ocasiones no alcanza su conformación nativa y por lo tanto presenta otro tipo de estados estructurales, a este fenómeno se le conoce como un plegamiento no convencional, del inglés *misfolding*. Para evitar la pérdida de la función de una proteína debido al plegamiento no convencional, la célula se ha encargado de desarrollar mecanismos que eviten estos percances, por ejemplo, se han desarrollado un grupo de proteínas llamadas chaperonas moleculares, que intervienen en la eficiencia

del plegamiento, es decir, que ayudan a la cadena polipeptídica a alcanzar el estado nativo. Asimismo, existen mecanismos encargados de sondear y marcar a las proteínas que cuenten con un mal plegamiento con diferentes moléculas, para dirigir las a mecanismos de degradación y reciclaje de la cadena polipeptídica (Chiti, 2017).

Formación de amiloides.

Cuando las cadenas polipeptídicas se encuentran en un estado no convencional, tienden a adquirir diferentes tipos de conformaciones o conjuntos estructurados. Por ejemplo, se ha demostrado que las cadenas polipeptídicas en conjunto con otras, tienen la capacidad de formar agregados estructurales, que pueden presentarse con un alto grado de orden como monómeros o desorden, como precipitados amorfos, e incluso conjuntos con estructuras parcialmente plegadas del tipo nativo. De igual manera, las cadenas polipeptídicas pueden adquirir una conformación muy peculiar y altamente ordenada, caracterizada por tener un alto porcentaje de estructura secundaria del tipo hoja β cruzada, que tienen expuestos sus residuos hidrofóbicos, lo cual hace que se formen un tipo de fibras insolubles, llamadas “fibras amiloides” (figura 5). La estructura general de las fibras amiloides se ha dilucidado con técnicas microscópicas sofisticadas, como la microscopía electrónica de fuerza atómica (por sus siglas en inglés, AFM), que han demostrado que las fibras amiloides están compuestas por una serie de cuatro hojas β (figura 5A) antiparalelas que dan origen a una especie de fibrillas inmaduras o protofibrillas, que, en conjuntos de cuatro, forman estructuras de mayor tamaño y grosor, denominadas fibras amiloides con tamaños de entre 6 y 12 nm (Chiti, 2017) (figura 5B).

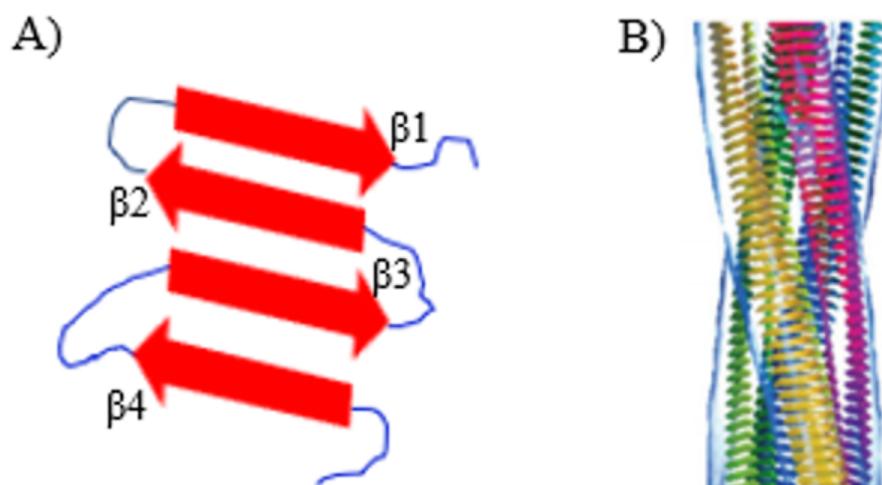


Figura 5. Estructura general de las fibras amiloides. A) conjunto de cuatro hojas β antiparalelas que dan origen a protofibrillas. B) Fibra amiloide madura que resalta en distintos colores las protofibrillas que la conforman. La figura del panel B fue modificada de: Chiti, 2017.

Efecto de los amiloides en humanos.

Entre las razones por las cuales existen alteraciones en el plegamiento de las proteínas, podemos resaltar dos cuestiones, una de ellas es la pérdida de la eficiencia y la capacidad de los mecanismos reguladores o de control para el plegamiento y degradación de las proteínas, los cuales se ven deteriorados principalmente en las etapas de la vejez en los humanos. Por otra parte, podemos mencionar alteraciones en la secuencia de aminoácidos, como las mutaciones en las que puede cambiar tan solo un aminoácido, suficiente para perturbar la conformación estructural de las proteínas. La alteración del plegamiento de las proteínas o plegamiento no convencional, en varios casos, contribuye a la pérdida de la función biológica de las proteínas (aunque no en todos) en un organismo, que, por lo tanto, tendrá efectos adversos, como conducir a la formación de agregados fibrilares, que, en conjunto

con más péptidos o proteínas, tienden a formar agregados o placas insolubles, que se acumulan en distintos órganos, como el cerebro, riñón, hígado y bazo. Estas son algunas de las razones por las que distintos investigadores se han centrado en el estudio de las enfermedades en humanos causadas por fibras amiloides, o también consideradas como amiloidosis (Dobson, 1999).

Actualmente, existe una lista creciente de más de 30 tipos de enfermedades en humanos que se asocian normalmente con una o más proteínas, de manera directa o indirecta, que se caracterizan por ser de distintos tipos, como las hereditarias, esporádicas o en algunos casos por agentes infecciosos y que, además, se presentan con mayor frecuencia en la vejez. Entre estas enfermedades podemos mencionar la enfermedad del Alzheimer, Parkinson, diabetes tipo II, enfermedad de Hunting-

ton, así como amiloidosis sistémicas, en donde los depósitos de agregados amiloides pueden incluso alcanzar el orden de los kilogramos (Dobson, 1999; Chiti, 2017). Por ejemplo, un par de enfermedades que han sido bien identificadas son la enfermedad de Gaucher, en la cual, una proteína llamada β -glucosidasa (proteína que degrada el lípido glucosilceramida, en los compartimientos llamados lisosomas en las células) se ve afectada por distintas mutaciones; esto genera una acumulación de glucosilceramida principalmente en los glóbulos blancos (un tipo de células del sistema inmune) y amiloidosis causadas por transtiretina, una proteína encargada de transportar a la hormona tiroxina y al retinol (conocido también como vitamina A), la cual se considera como una proteína amiloidogénica, lo que significa, que tiene la capacidad de formar fibras amiloides; se ha demostrado que las fibras amiloides se depositan en todo el cuerpo, incluyendo el sistema nervioso y el corazón, lo cual interviene en la función directa de los órganos involucrados (Valastyan, 2014).

Amiloides funcionales.

Cuando las proteínas adquieren estados estructurales como las fibras amiloides, no en todos los casos provocan o se asocian a diferentes padecimientos, debido a que, en distintas proteínas, el estado amiloide es fundamental para su función biológica, ya que se han descubierto diferentes péptidos y proteínas en humanos, así como en otros organismos, que necesitan de algunas proteínas en un estado amiloide o también llamados “amiloides funcionales”.

De acuerdo con el trabajo de Otzen, 2019, los amiloides funcionales pueden clasificarse en cinco grupos, de acuerdo con sus propiedades funcionales. En el grupo 1

se incluyen hormonas peptídicas, que cuando se encuentran en un estado amiloide, son almacenadas hasta su requerimiento; en el grupo 2 se encuentran las proteínas encargadas de funciones estructurales, como la formación de biopelículas en algunas bacterias; en el grupo 3 se encuentran proteínas relacionadas con información, en donde los amiloides participan en la memoria y herencia epigenética (se refiere a los cambios de activación/desactivación de genes, sin alterar la estructura del genoma); por otra parte, en el grupo 4 se asocian con la pérdida de la función biológica, esto se encuentra relacionado con que las proteínas globulares en el estado nativo son solubles, mientras que cuando su conformación cambia a un estado amiloide, se vuelven insolubles; finalmente en el grupo 5 se encuentran las proteínas relacionadas con la ganancia de función, es decir, que los péptidos o proteínas se activan cuando se encuentran en una conformación amiloide (Otzen, 2019). Cabe señalar que una proteína puede tener las características suficientes para pertenecer a uno o más de los grupos de amiloides funcionales mencionados anteriormente; además, con el paso del tiempo se han ido identificado una gran cantidad de amiloides que resultan potencialmente funcionales en distintos organismos.

Herramientas para estudiar los amiloides

Para entender la forma en la que ocurre el plegamiento en las proteínas, el cómo cambia una proteína de su estructura nativa a una estructura amiloide, los aminoácidos clave que participan en el plegamiento, así como los diferentes intermediarios que se forman durante este fenómeno, es necesario dilucidar este proceso, para

ello los científicos y grupos de investigación centrados en este ámbito, llevan a cabo una serie de diferentes estrategias para abordar estos problemas utilizando herramientas como las bioinformáticas o computacionales, estas permiten el estudio de las estructuras tridimensionales a través de visualizadores moleculares, también se pueden realizar alineamientos de secuencias y estructurales, además, existen predictores de la estructura tridimensional fundamentales cuando lo único que se conoce es la secuencia de aminoácidos, servidores que predicen regiones en la secuencia de aminoácidos que tienen una mayor probabilidad de formar fibras amiloides entre otros. En conjunto, se han desarrollado distintos procedimientos experimentales *in vitro* para comprender el plegamiento no convencional, entre ellos se encuentra el uso de diferentes condiciones o agentes químicos que perturban la estabilidad de las proteínas, desnaturalizándolas o llevándolas a conformaciones amiloides, entre las más usadas se encuentran: temperatura, pH, salinidad o agentes desnaturalizantes como la urea, cloruro de guanidina, etanol, etc. También resulta importante señalar el uso de proteínas modelo, ya que son fundamentales en este tipo de procedimientos, debido a que hasta cierto punto, facilitan y permiten comprender mejor el estudio del plegamiento en proteínas, en este caso, debido a que las proteínas modelo se caracterizan por ser bastante estudiadas y por lo tanto, cuentan con información de respaldo que ya se encuentra reportada, como las secuencias de aminoácidos, estructura tridimensional, condiciones en las que ya se han estudiado, etc. (Swaminathan, 2011).

Por otro lado, para poder darle seguimiento a los procedimientos experimentales, son necesarias técnicas de caracterización

molecular, que permiten obtener algún tipo de información en específico, a partir de las características y propiedades que tienen las fibras amiloides. Por ejemplo, para obtener información respecto a la estructura secundaria o terciaria se emplea una técnica llamada dicroísmo circular, la cual se basa en la diferencia de absorción de luz por parte de las proteínas, respecto al plegamiento de la cadena polipeptídica, se utilizan técnicas de fluorescencia (fenómeno en el que una molécula es excitada por la absorción de un tipo de luz), para ello se utilizan grupos químicos de los aminoácidos o moléculas adicionales que se añaden a las proteínas y cuentan con esta característica, por otra parte, para saber los estados estructurales de agregación, se pueden utilizar técnicas microscópicas, como la AFM, entre otras (Dobson, 2004).

Estrategias terapéuticas para las enfermedades amiloides.

Simultáneamente, el desarrollo de los procedimientos experimentales permite abordar diferentes estrategias terapéuticas efectivas para combatir la agregación y formación de fibras amiloides en las enfermedades relacionadas, así como la toxicidad implicada. Entre las principales estrategias para combatir las amiloidosis se encuentran el uso de moléculas pequeñas para estabilizar el estado nativo de una proteína, por ejemplo, el tafamidis sigue esta estrategia, se utiliza para un tipo de amiloidosis hereditaria que se encuentra mediada por una proteína llamada transtiretina. Por otro lado, se han explorado como alternativas para mitigar la toxicidad por amiloides, la estimulación de las vías de degradación de las células, por una parte, se encuentra la degradación mediada por un complejo proteínico llamado proteasoma, en el que

las proteínas son marcadas previamente con diferentes moléculas que permiten su reconocimiento y degradación, mientras que la degradación por un mecanismo llamado: autofagia, implica la intervención de cápsulas de lípidos que engullen a las proteínas, en dónde, finalmente son degradadas por el contenido de las vesículas, como pH ácido o enzimas que rompen a otras proteínas, llamadas proteasas, etc. Otra estrategia que se utiliza para contrarrestar la agregación de las proteínas es el uso de las chaperonas moleculares, debido a que este tipo de proteínas tienen la capacidad de cubrir las zonas hidrofóbicas de otra proteína, que se encuentran expuestas a la agregación, por lo tanto, se puede revertir la formación de estructuras oligoméricas tóxicas, restaurando la conformación nativa (Chuang, 2018). No obstante, también el uso de anticuerpos (proteínas del sistema inmune) o inmunoterapia, se ha estado desarrollando para combatir las enfermedades amiloides, un ejemplo de ello, es el uso de anticuerpos monoclonales (anticuerpos producidos por un solo tipo de células del sistema inmune llamadas células B) que son específicos para unirse al péptido amiloide β , implicado en la enfermedad de Alzheimer, este tipo de anticuerpos son administrados como inmunoterapia pasiva (la que se refiere a la administración directa de componentes del sistema inmune a una persona), para mantener concentraciones óptimas y permitir el control de posibles efectos adversos, como se ha demostrado que ocurre con la inmunoterapia activa, es decir, la administración directa de alguna partícula del patógeno o cuerpo extraño; sin embargo, el uso de estos anticuerpos como inmunoterapia pasiva, presentan inconvenientes como la administración repetida y altos costos (van Dyck, 2018).

Amiloides y biomateriales.

Adicionalmente, un área reciente e innovadora, gracias al descubrimiento de que una cadena polipeptídica en determinadas condiciones puede formar fibras amiloides, se ha aprovechado como una propiedad para el diseño y uso como un biomaterial, esto como una alternativa a los nanomateriales inorgánicos, como los nanotubos de carbono, ya que su fabricación y ensamblaje se puede llevar a cabo en condiciones acuosas suaves, representa menores costos de fabricación, y su diseño puede ser altamente controlado, debido a que se puede modificar la secuencia de aminoácidos. El principal uso del diseño de biomateriales basados en fibras amiloides es la creación de andamios, para el soporte de otros dispositivos o moléculas de interés, como los hidrogeles (materiales poliméricos elásticos y blandos, que se expanden al contacto con moléculas de agua) utilizados ampliamente en el área de la biomedicina. Además, este tipo de biomateriales resultan atractivos debido que cuentan con propiedades como la resistencia mecánica y a diversas condiciones, como temperaturas altas, a agentes desnaturalizantes o detergentes (Mitraki, 2010).

Conclusión

La estructura y plegamiento de las proteínas son fundamentales para el desempeño de la función biológica de las proteínas, ya que por una parte y en la mayoría de los casos, el estado nativo corresponde al estado funcional de las proteínas, aunque estados estructurales como las fibras amiloides juegan un papel fundamental para la regulación y activación de determinadas proteínas. Sin embargo, el estado amiloide está involucrado en una gran lista de padecimientos en humanos, por lo que

sigue siendo necesario estudiar el fenómeno del plegamiento para desarrollar nuevos mecanismos terapéuticos que intervengan o disminuyan en la gravedad de este tipo de enfermedades. Por otra parte, la naturaleza fibrilar de las proteínas resulta interesante para el aprovechamiento de las cadenas polipeptídicas como materia prima para el desarrollo de biomateriales beneficiosos.

Referencias

- Chiti F, Dobson CM. Protein Misfolding, Amyloid Formation, and Human Disease: A Summary of Progress Over the Last Decade. *Annu Rev Biochem*, 20(86), pp. 27-68, 2017.
- Chuang, E., Hori, A. M., Hesketh, C. D., & Shorter, J. Amyloid assembly and disassembly. *Journal of cell science*, 131(8), pp. 1-18, 2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5963839/>
- Dobson CM. Experimental investigation of protein folding and misfolding. *Methods*, 34, pp. 4-14, 2004.
- Dobson CM. Protein misfolding, evolution and disease. *Trends Biochem Sci*, 24(9), pp. 329-332, 1999.
- Mitraki A. Protein aggregation from inclusion bodies to amyloid and biomaterials. *Adv Protein Chem Struct Biol*, 79: pp. 89-125, 2010.
- Nelson DL, Cox M M. Lehninger. Principios de Bioquímica. Omega, España, 2019, pp. 75- 125.
- Otzen D, Riek R. Functional Amyloids. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 11(12), pp. 1-28, 2019.
- Swaminathan R, Ravi VK, Kumar S, Kumar MVS, Chandra N. Lysozyme: A model protein for amyloid research. *Adv Protein Chem Struct Biol*, 84: pp. 63-111, 2011.
- Valastyan JS, Lindquist S. Mechanisms of protein-folding diseases at a glance. *Dis Model Mech*, 7(1), pp. 9-14, 2014. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3882043/>
- van Dyck C. H. Anti-Amyloid- β Monoclonal Antibodies for Alzheimer's Disease: Pitfalls and Promise. *Biological psychiatry*, 83(4), pp. 311-319, 2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5767539/>