



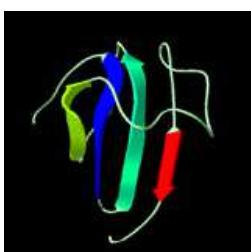
ACTIVITATS

TESIS

ENTREVISTES

AVENÇOS

A FONS

BIOLOGIA**07/2006 - Claus moleculars del plegament oxidatiu**

Després de ser sintetitzades, les proteïnes es plegan per adquirir la seva funció. Encara que aquest procés, anomenat plegament oxidatiu, ha estat investigat en profunditat, s'havien descurat aspectes claus com són la termodinàmica o la predicción computacional. Investigadors de la UAB van desmontar aquest puzzle i de les seves conclusions es desprèn una teoria que unifica els estudis de plegament oxidatiu realitzats fins al moment.

Referències

Article de recerca: Joan L. Arolas, Francesc X. Aviles, Jui-Yoa Chang and Salvador Ventura, "Folding of small disulfide-rich proteins: clarifying the puzzle", Trends in Biochemical Sciences, Volume 31, Issue 5, May 2006, Pages 292-301.

Los puentes disulfuro intermoleculares que se establecen entre los residuos de aminoácidos cisteína de muchas proteínas son interacciones fuertes (covalentes) de gran importancia tanto para su estructura como para su proceso de plegamiento, su estabilidad o su función.

Las proteínas naturales una vez sintetizadas deben plegarse, es decir, su cadena polipeptídica debe tomar una determinada conformación tridimensional estable para desempeñar su función biológica. Cuando una proteína pierde su estructura tridimensional nativa también pierde su función. El plegamiento de proteínas en la célula viva es un proceso complejo, que fácilmente cae en errores imposibles de corregir. Por ello se han desarrollado numerosos mecanismos para asegurar que las proteínas recientemente sintetizadas en una forma totalmente desplegada lleguen a su forma de plegamiento funcional o nativo. En particular, la formación de los puentes disulfuro correctos durante el proceso de plegamiento de una proteína supone un problema especial para las células, pues al tratarse de interacciones covalentes la formación de puentes disulfuros incorrectos difícilmente puede ser revertida de forma espontánea dando lugar a la acumulación de proteína mal plegada que puede ser degradada por proteasas o incluso dar lugar a la formación de depósitos de proteína insoluble altamente tóxicos.

En las células eucariotas la formación de los puentes disulfuro se da habitualmente en el retículo endoplasmático antes de que las proteínas sean exportadas a la superficie celular. Un enzima llamado proteína disulfuro isomerasa ha evolucionado para catalizar de forma específica el intercambio interno de puentes disulfuro evitando de esta manera la acumulación de los arriba mencionados intermediarios con aparejamiento de puentes disulfuro incorrecto, potencialmente tóxicos.

El complejo entorno celular dificulta extremadamente el estudio de la íntima relación entre la formación de los puentes disulfuro y el plegamiento proteico. Así, la mayoría de los avances en el conocimiento de este mecanismo, llamado plegamiento oxidativo, se han realizado in vitro. A pesar de que el plegamiento de proteínas con disulfuros, especialmente de aquellas con pequeño tamaño, ha sido extensamente investigado, tradicionalmente el plegamiento de estas proteínas se ha considerado un caso especial, empleándose técnicas específicas para su caracterización. Además, habitualmente se ha prestado muy poca atención a aspectos cruciales como la termodinámica, la estructura de los intermediarios de plegamiento y la predicción de vías de plegamiento in silico. Esto ha impedido la comparación directa de los datos obtenidos con la abundante información sobre el plegamiento del resto de proteínas.

Para tratar de clarificar este puzzle, miembros de nuestro grupo en el Institut de Biotecnología i Biomedicina i Dept. de Bioquímica i Biología Molecular de la UAB (Juan L. Arolas, Francesc X. Avilés y Salvador Ventura) conjuntamente con Jui-Yoa Chang en la Universidad de Texas, decidimos realizar una revisión crítica de los estudios realizados hasta el momento. Afortunadamente, la reciente resolución de la estructura tridimensional de varios intermediarios de plegamiento de proteínas con disulfuro, juntamente con la información disponible a partir de estudios físico-químicos y cinéticos clásicos nos han proporcionado nuevas claves moleculares sobre el mecanismo del plegamiento oxidativo, permitiéndonos clarificar las principales reglas que lo gobiernan, que se pueden resumir de la siguiente manera:

Las proteínas pequeñas con disulfuros presentan una extraordinaria diversidad de vías de plegamiento que difieren básicamente en el número de intermediarios que se acumulan durante el plegamiento antes de adquirir el estado funcional y en la similitud estructural de estos estados intermediarios al estado nativo. A pesar de esta heterogeneidad de mecanismos, las fuerzas que gobiernan el plegamiento de este tipo de proteínas no difieren significativamente de las que rigen el plegamiento de las proteínas sin disulfuros, esto es el establecimiento de interacciones de tipo nativo entre los diferentes elementos estructurales de las proteínas a medida que estos se van formando desde el estado desplegado en que la cadena polipeptídica es sintetizada. El papel de los puentes disulfuro parece ser el de proporcionar estabilidad extra al estado funcional de las proteínas y no el de condicionar la forma como se llega a este estado desde la forma desplegada.

Estas observaciones permiten salvar la teórica discontinuidad entre el plegamiento de proteínas con disulfuro y proteínas sin disulfuro y avanzar hacia una teoría unificada del plegamiento. La clarificación de las reglas que dirigen las vías de plegamiento oxidativo nos ofrece una oportunidad única para el desarrollo de métodos computacionales para predecir y diseñar el plegamiento de este tipo de proteínas, muchas de ellas con importantes aplicaciones biotecnológicas o biomédicas.

Salvador Ventura Zamora

AVENÇOS**Explorant l'evolució cromosòmica dels primats**

Comparant la seqüència genètica de diversos primats, entre ells l'home, investigadors de la UAB han estudiat el paper de les zones del genoma on troben repeticions de seqüències. Aquestes regions podrien ser les propenses a més canvis durant l'evolució dels primats.

[+]

A FONS**El Sincrotró Alba pot ajudar en la lluita contra el càncer**

Durant els últims anys, diferents tècniques de raigs X generats en sincrotró que permeten una radioteràpia molt precisa i una producció d'imatges d'alta resolució, han estat testades en investigació contra el càncer arreu del món. El Sincrotró Alba, malgrat estar envoltat de centres de recerca biomèdica, encara no ha estat aprofitat en aquest sentit. Un nou projecte proposa aquest ús terapèutic del sincrotró.

[+]

A FONS**Proteïna ATR: vigilant la meiosi (Premi Aposta UAB 2011)**

La meiosi és el procés pel qual es generen les cèl·lules sexuals i que implica trencaments de cromosomes que cal reparar correctament per evitar mutacions heretables. Aquest projecte, guardonat amb un Premi Aposta 2011 de la UAB, pretén estudiar les funcions i els mecanismes d'accio de la proteïna ATR, implicada en la reparació del dany en l'ADN, durant la meiosi.

[+]

AVENÇOS**Llum de sincrotró per tractar tumors cerebrals: dividir i vèncer**

El glioma és un dels tumors cerebrals més freqüents en adults però el tractament amb radioteràpia té molt mal pronòstic. Investigadors de la UAB han testat, en gliomes de rata, una tècnica de radioteràpia que subdivideix els feixos de raigs X i han trobat que permet atacar més eficientment el tumor tot minimitzant els danys als teixits circumdants.

[+]

Si tens propostes: premsa.ciencia@uab.es

[E-mail per rebre el nostre butlletí](#)

[Enviar](#)