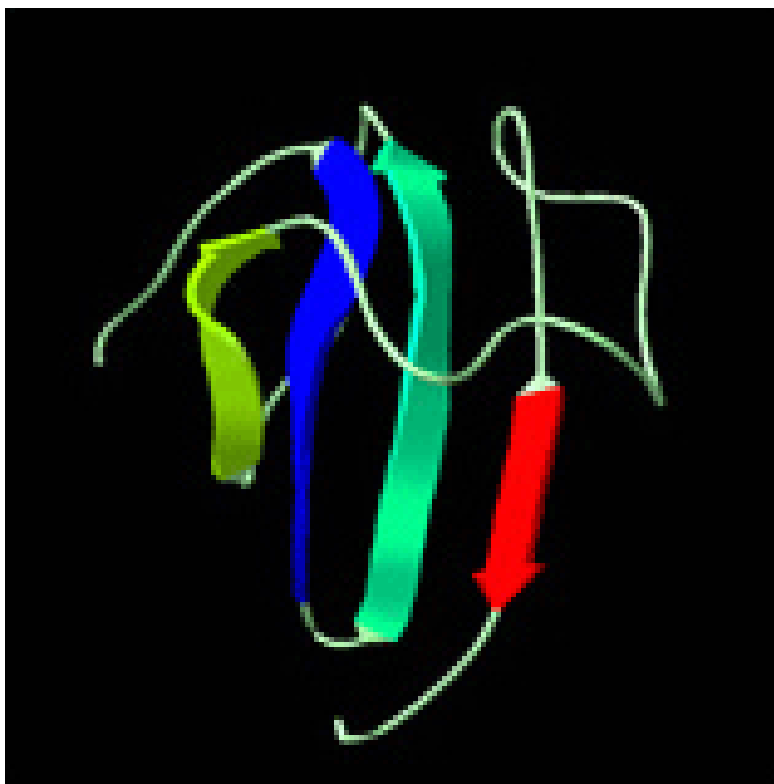


07/2006

Claves moleculares del plegamiento oxidativo



Después de ser sintetizadas, las proteínas se plegan para adquirir su función. Aunque este proceso, llamado plegamiento oxidativo, ha sido investigado extensamente, se habían descuidado aspectos claves como son la termodinámica o la predicción computacional. Investigadores de la UAB desmontaron este puzzle y de sus conclusiones se desprende una teoría que unifica los estudios de plegamiento oxidativo realizados hasta el momento.

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 apareamiento 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 Biotecnologia 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

Universitat Autònoma de Barcelona

salvador.ventura@uab.es

Referencias

Artículo de investigación: 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.

[View low-bandwidth version](#)