

# SEBBM DIVULGACIÓN

## LA CIENCIA AL ALCANCE DE LA MANO



### La estabilidad y plegamiento de proteínas: un elefante que se balancea sobre la tela de una araña

Douglas V. Laurents y Jorge Pedro López Alonso  
Instituto de Química Física “Rocasolano” CSIC y Universidad de Toronto (Canadá)

#### Biografía

*Douglas V. Laurents (derecha) se licenció y se doctoró en bioquímica por las U. de Texas A&M y Stanford.*

*Tuvo la suerte de estudiar con los Prof. C. Nick Pace, Michael Levitt y R.L. “Buzz” Baldwin, pioneros en los campos de estabilidad, dinámica por computación y plegamiento de proteínas. Realizó estudios postdoctorales con el Prof. Manuel Rico (Premio Nacional de Química, 2003) en el Instituto de Química Física “Rocasolano” CSIC, donde es científico titular desde 2006.*

*Investiga principalmente la estabilidad y estructura de proteínas y complejos empleando sobre todo la RMN. Le fascinan las proteínas porque son los entes biológicos más sencillos que son más que la suma de sus partes. Jorge Pedro López Alonso (izquierda) es licenciado y doctor en Químicas por la U. Autónoma de Madrid. Es experto en la aplicación de la RMN en estudios estructurales de macromoléculas y actualmente investiga como postdoc en la U. de Toronto, Canadá.*

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA:

[http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos\\_10/la-ciencia-al-alcance-de-la-mano-articulos-de-divulgacion\\_29](http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/la-ciencia-al-alcance-de-la-mano-articulos-de-divulgacion_29)

SEBBM  
SEBBM

Sociedad Española  
de Bioquímica y  
Biología Molecular

#### Resumen

**Una red de interacciones hidrófobas y enlaces de hidrógeno mantiene las proteínas en conformaciones estables. Aunque estas interacciones son débiles por sí solas, cuando se combinan mantienen la estructura plegada de las proteínas y compensan la entropía conformacional que favorece el desplegamiento. Aunque las enzimas suelen contar con una conformación única y ordenada, un tercio de las proteínas eucariotas son intrínsecamente desordenadas. Los amiloides son unas conformaciones altamente ordenadas y estables que están implicadas en una veintena de enfermedades mortales humanas, pero también forman el hilo de las telarañas.**

#### Summary

**A web of hydrogen bonds and hydrophobic interactions maintain proteins in stable conformations. Although these interactions are individually weak, together they maintain the folded structure of proteins and counteract conformational entropy, which favors unfolding. While enzymes usually have unique, ordered conformations, one third of eukaryotic proteins are intrinsically disordered. Amyloids are highly ordered and stable conformations implicated in a score of mortal diseases in humans, but they also form the thread of spider webs.**

**Origami molecular.** Nuestros cuerpos contienen una miríada de proteínas que actúan como máquinas diminutas. Catalizan reacciones bioquímicas y forman estructuras como las telarañas. Las moléculas pueden adoptar formas diferentes, llamada conformaciones, mediante rotaciones de sus enlaces covalentes. Las proteínas pueden adoptar un conjunto de conformaciones flexibles –como “espagueti cocido”- o una estructura plegada (1). Normalmente es ésta última la que tiene función biológica. El intercambio entre ambos estados, “espagueti cocido” y “plegado”, se puede describir a grandes pinceladas como una reacción sencilla: desplegada  $\leftrightarrow$  plegada. Cuando una proteína se pliega, adquiere enlaces de hidrógeno, interacciones hidrófobas y otros contactos estabilizantes. La entropía es el grado de desorden de un sistema. La pérdida no favorable de entropía conformacional contrarresta el proceso de plegamiento.

**Aceite y agua no se mezclan.** Esto ocurre en gran medida a nivel molecular porque las cadenas hidrocarbonadas inducen un orden no favorable en las moléculas de agua. Estas moléculas se liberan cuando las cadenas hidrocarbonadas se asocian entre ellas. Se produce entonces un cambio favorable de entropía conocido como efecto hidrófobo. Es importante en el plegamiento de proteínas ya que éstas tienen muchas cadenas laterales hidrocarbonadas cortas.

**Hidrógenos pegajosos.** En los hidrocarburos, los electrones de los enlaces entre hidrógeno y carbono se comparten por igual. Sin embargo, en los enlaces H-N o H-O, son el nitrógeno o el oxígeno los que se quedan con los electrones más tiempo, dejando el hidrógeno con una carga parcial positiva. Estos hidrógenos son “pegajosos” y se adhieren a átomos que llevan cargas parciales negativas como los nitrógenos y los oxígenos citados arriba. Estas interacciones débiles, conocidas como enlaces de hidrógeno, son ubicuas en hielo y agua pero se rompen cuando se forma vapor. Las proteínas poseen muchos grupos capaces de formar enlaces de hidrógeno. En el proceso de plegamiento, muchos enlaces de hidrógeno con moléculas de agua se sustituyen por enlaces de hidrógeno intramoleculares que contribuyen de manera decisiva a la especificidad y unicidad de las estructuras plegadas. Existe un debate sobre si los enlaces de hidrógeno intramoleculares compensan energéticamente los perdidos entre la proteína y el agua. La mayoría de los estudios experimentales más recientes indican que sí.

Así pues, las interacciones hidrófobas y los enlaces de hidrógeno son los factores principales que estabilizan las proteínas plegadas. Esta red de interacciones se complementa con interacciones de van der Waals y otras interacciones débiles como carga-carga, catión- $\pi$  y a veces por la formación de enlaces covalentes llamados puentes disulfuro.

**La unión hace la fuerza.** Es importante subrayar que cada una de estas interacciones es débil en sí; aproximadamente 1 kcal/mol por  $\text{CH}_2$ -alejado del agua o por enlace de hidrógeno formado. Sin embargo, en conjunto, constituyen una fuerte red que mantiene la proteína plegada y activa en condiciones fisiológicas. Por otra parte, la pérdida no favorable de entropía conformacional al fijar cadenas

flexibles se opone al plegamiento. El coste de la pérdida de entropía conformacional suele ser un poco menor que la suma de los factores estabilizantes, y por tanto la conformación plegada tiene una estabilidad pequeña. De hecho, la estabilidad total del estado plegado es de 5 a 10 kcal/mol, mínima si se compara con las 100 kcal/mol de un enlace covalente. Finalmente, la red de interacciones estabilizantes débiles muestra “cooperatividad”. Así pues, la estructura plegada de la proteína se mantiene en su conjunto o se desmonta por completo, sin que apenas existan formas parcialmente plegadas.

**La ventaja del desorden.** Mientras que la mayoría de las proteínas, especialmente las enzimas, adoptan estructuras específicamente plegadas, un tercio de las proteínas de organismos superiores no tiene una estructura definida y son intrínsecamente desordenadas.



En estas proteínas, los enlaces de hidrógeno y las interacciones hidrófobas no compensan la pérdida de entropía conformacional. Muchas de estas proteínas están implicadas en procesos de regulación y/o desarrollo, y se ha propuesto que su desorden intrínseco es una ventaja que les permite interactuar rápidamente con diversas moléculas (2). Así pues, el desorden puede ser útil. ¡Pero no se lo digas a tu madre!

**¿Proteínas súper-fuertes? Mirad la telaraña.** Por otra parte, muchas proteínas pueden adoptar una conformación alternativa – denominada amiloide- caracterizada también por una red muy estable de enlaces de hidrógeno e interacciones hidrofóbicas (3). Muchas proteínas no adoptan la conformación más estable de amiloide porque se pliegan mucho más rápidamente

dando lugar a su conformación globular normal. Los amiloides y otras conformaciones parecidas están implicados en una veintena de enfermedades humanas como el Alzheimer, el Parkinson y la diabetes de tipo II. Es por tanto necesario averiguar las bases de la formación y la alta estabilidad de los amiloides. Pero no se trata sólo de enfermedades, porque algunas proteínas parecidas a amiloides tienen funciones útiles, como las que componen el pegamento empleado por las bacterias para soldarse a nuestros dientes o el hilo de la telaraña.



**Figura.** Una vez más, es la red de enlaces de hidrógeno e interacciones hidrofóbicas la que dota a la telaraña de su gran fortaleza, capacitándola tanto para captar mosquitos como para sostener elefantes, si fuese necesario.

## Referencias

1. Estructura de Proteínas (Ed. C. Gómez-Moreno Calero y J. Sancho Sanz, Editorial Ariel, Barcelona, 2003).
2. P.W. Pontius “Close encounters: Why unstructured, polymeric domains can increase the rates of specific macromolecular interactions.” TIBS (1993) 18: 181.
3. Sawaya et. al. “Atomic structure of amyloid cross- $\beta$  spine reveal varied steric zippers” (2007) Nature 447: 453.