

29 DE JUNIO DE 01

Investigadores utilizan computadoras para rediseñar el plegamiento de proteínas

Unos investigadores han utilizado un avanzado programa de computadora para rediseñar el modo en el que se pliega una pequeña proteína para tomar su forma tridimensional definitiva. La proteína reconstruida se pliega unas 100 veces más rápido que la proteína natural y tiene una vía de plegamiento que es completamente reversible.

El comprender el plegamiento de proteínas es un desafío científico importante, dijo [David Baker](#), investigador del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI) en la Facultad de Medicina de la Universidad de Washington y último autor del estudio que fue publicado en el número de julio de 2001, de la revista *Nature Structural Biology*. El plegamiento determina cómo las proteínas previamente sintetizadas como largas cadenas de aminoácidos asumen la arquitectura tridimensional que les permite funcionar como enzimas y otros componentes claves de las células.

Baker y los colegas Sehat Nauli y Brian Kuhlman de la Universidad de Washington rediseñaron la vía de plegamiento de la proteína G, pequeña proteína producida por las bacterias estreptocócicas. Su trabajo se centró en alterar el orden en el que se forman dos elementos estructurales claves de la proteína durante el plegamiento.

"Una pregunta fundamental es si podremos descubrir estructuras de proteínas viables que la evolución simplemente omitió."

- **Tania A. Baker**

“Este experimento representó una prueba para la comprensión básica sobre el plegamiento de proteínas”, dijo Baker. “Durante la última década, a medida que se iba explorado el plegamiento de proteínas que ocurre naturalmente, los investigadores comenzaron a entender los principios generales subyacentes al plegamiento. Como prueba de esta comprensión, intentamos rediseñar la

forma en la que se pliega una proteína siendo la idea básica que si se entiende algo, se debe poder rediseñar racionalmente y obtener resultados predecibles”. Baker dijo que [Stephen Mayo](#), investigador del HHMI en el Instituto de Tecnología de California y otros investigadores, han logrado mejoras impresionantes en el diseño computacional de proteínas, que se han utilizado para rediseñar y estabilizar las proteínas que se generan naturalmente.

Baker y sus colegas eligieron la proteína G para sus estudios porque posee una simetría considerable, con dos regiones de columnas con forma de horquilla que flanquean una región helicoidal de la proteína. Los investigadores encontraron que durante el plegamiento natural, la segunda horquilla se forma primero. Este es el paso limitante del proceso de plegamiento, dijo Baker. Pero Baker y sus colegas sabían que otra proteína, llamada proteína L, tenía la misma forma básica de columna de la proteína G, no obstante, debido a diferencias en la secuencia de aminoácidos, la primera horquilla se pliega antes de la segunda.

Los investigadores comenzaron a intentar cambiar la vía de plegamiento examinando detalladamente la estructura de las horquillas de la proteína G. “Nuestra hipótesis inicial era que la estructura de aminoácidos de la segunda horquilla experimentaba muchas más interacciones favorables que la de la primera horquilla, y por eso se plegaba primero en la proteína que se formaba naturalmente”, dijo Baker. “De hecho, cuando examinamos la primera horquilla, nos dimos cuenta que tenía muchas características subóptimas. Así que nuestro siguiente objetivo fue sustituir la conformación de columna de la primera horquilla por una estructura mucho más favorable para el plegamiento”. Utilizando un programa de computadora que desarrollaron para calcular la energía del plegamiento de todas las combinaciones de secuencias de aminoácidos, los científicos obtuvieron una secuencia óptima para una conformación de columna de la primera horquilla que probablemente se plegaría más fácilmente. Luego produjeron un gen para esta nueva proteína, que expresaron en bacterias para producir la proteína rediseñada.

“Cuando comenzamos a caracterizar esta proteína rediseñada, la primera sorpresa fue que era casi dos veces más estable que la proteína de tipo salvaje”, dijo Baker. “La segunda sorpresa, igualmente asombrosa, se presentó cuando encontramos que se plegaba unas cien veces más rápidamente que la proteína que se origina naturalmente. Tal tasa más alta de plegamiento es extremadamente inusual, explicó Baker, porque las mutaciones en proteínas raramente aumentan la tasa de plegamiento.

Luego, los investigadores analizaron la proteína G rediseñada para determinar si había cambiado su vía de plegamiento por la de la proteína L. “Nos deleitó encontrar que el mecanismo de plegamiento había cambiado totalmente”, dijo Baker. “La primera horquilla de esta proteína diseñada se pliega primero y la segunda horquilla se pliega después”, dijo. Luego del estudio inicial de la proteína rediseñada, los estudios de cristalografía de

rayos X realizados por Baker y sus colegas han confirmado que la proteína rediseñada se ajusta a la estructura predicha por su modelo computacional.

“La importancia de estos resultados es que muestran que estamos progresando hacia la comprensión de los principios fundamentales que subyacen al plegamiento de proteínas”, dijo Baker. Además, dijo, la capacidad para diseñar proteínas con mayor estabilidad podría resultar útil. “Uno puede pensar en el rediseño de proteínas para hacer una proteína terapéutica o para corregir una proteína que causa una enfermedad porque tiende a agregarse o a plegarse inadecuadamente”, dijo Baker.

Uno de los pasos siguientes será ampliar la técnica de diseño de proteínas ayudado por computadoras para desarrollar conformaciones de columnas que no se han visto anteriormente en la naturaleza. “Una pregunta fundamental y el objetivo último en el diseño de proteínas es si podremos descubrir estructuras de proteínas viables que la evolución simplemente omitió”, dijo Baker.