

ESTUDIOS TEÓRICOS DE INTERACCIÓN MOLECULAR PROTEÍNA-PROTEÍNA EN COMPLEJOS PROSEGMENTO-ENZIMA CON SECUENCIAS HOMÓLOGAS AL ZIMÓGENO DE PAPAÍNA.

Martínez Hernández J.C. ¹, Rojo Domínguez A.^{1,2} y Padilla Zúñiga A. J.¹

¹ Departamento de Química, Área de Biofísicoquímica de la Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa. C.P. 09340, tel: 58044674, fax: 58944666

cbi205181138@xanum.uam.mx ² Departamento de Ciencias Naturales. Universidad Autónoma Metropolitana-Cuajimalpa

Los estudios de las interacciones proteína-proteína son de gran importancia en la comprensión de los mecanismos de acción de diversas moléculas con interés biológico, en particular de los inhibidores de enzimas y de los chaperones moleculares.

La mayoría de las moléculas de prosegmento de enzimas proteolíticas cumplen una doble función porque son inhibidores altamente específicos de sus enzimas cognadas y también son chaperones intra e intermoleculares de las mismas. En el medio celular, los prosegmentos (P) son sintetizados con una unión covalente hacia la enzima respectiva (E), y muestran amplia variedad en secuencia. Se conocen algunas estructuras tridimensionales de complejos y zimógenos prosegmento-enzima (P-E), y pueden encontrarse en la bibliografía gran cantidad de estudios experimentales de inhibición, tanto en los zimógenos y complejos naturales P-E, como en algunas quimeras construidas por la combinación de P y E de diferente origen. Todo ello permite hacer un estudio comparativo entre la estructura y la función de estas macromoléculas, de manera que sea posible proponer modelos matemáticos que relacionen parámetros teóricos (derivados del análisis estructural) y datos experimentales, basados ambos, en el reconocimiento proteína-proteína en estos sistemas. Para realizar el análisis descrito se tomaron subconjuntos de datos de una lista de aproximadamente 70 complejos P-E, naturales y quiméricos, reportados en estudios de inhibición con su constante de disociación experimental correspondiente. Los prosegmentos y enzimas estudiados pertenecen a proteinasas cisteínicas de origen animal y vegetal. Las primeras (llamadas catepsinas) están involucradas en el proceso de metástasis tumoral, en el desarrollo de osteoporosis y artritis reumatoide; las otras de origen vegetal, corresponden a proteinasas de la papaya y entre ellas se encuentra la papaína que es una enzima muy estudiada por sus aplicaciones biotecnológicas. La mayor parte de las estructuras tridimensionales estudiadas en este trabajo (sobre todo las quimeras) debieron ser modeladas por homología para ser estudiadas con herramientas bioinformáticas durante el análisis comparativo. Los resultados obtenidos indican que la energía potencial de interacción prosegmento-enzima está vinculada con la constante de disociación de los complejos en las catepsinas y en las proteinasas de la papaya. Por otro lado, después de analizar alineamientos múltiples de los prosegmentos estudiados, y de identificar aminoácidos primordiales para la interacción con la enzima, ha sido posible delimitar zonas relevantes tanto para la función inhibitoria, como para la función chaperón a lo largo de la cadena polipeptídica de tales prosegmentos. Es importante mencionar que la metodología desarrollada en este trabajo tiene la ventaja de ser útil para predecir, con alta confiabilidad, el efecto en el reconocimiento intermolecular prosegmento-enzima causado por una o más mutaciones en las proteínas que forman los complejos, esto se apoya en datos experimentales sobre la funcionalidad de mutantes en el prosegmento de papaína, y de catepsinas humana y de *Bombyx mori*, reportados por otros grupos de investigación. Los resultados podrían contribuir a la elucidación de las bases moleculares de la interacción proteína-proteína en los sistemas P-E de proteinasas sulfhidríticas, y así mismo permitirían dar un impulso a las aplicaciones relacionadas con el diseño de inhibidores específicos de estas enzimas, que presenten utilidad farmacológica potencial.