

## *El poder de la cisteína*

CECILIA GOTOR MARTÍNEZ

### **Contenidos:**

Se describe el aminoácido proteinogénico cisteína que presenta como grupo funcional un grupo tiol, que le confiere una gran reactividad a la molécula de cisteína. Se hace una reseña de diferentes aspectos que ponen de manifiesto la importancia de la cisteína en los seres vivos y se profundiza en la esencialidad de esta molécula en el desarrollo de las plantas, haciendo especial referencia a las investigaciones desarrolladas por el grupo de investigación que dirige la ponente.

### **Palabras claves:**

Aminoácido, cisteína, enzima, inmunoglobulina, insulina, metal, oxidación, patógeno, plantas, proteína, puente disulfuro, senescencia, tiol

### **Resumen:**

Cisteína es un aminoácido proteinogénico con un grupo tiol, que le confiere una gran reactividad. Por oxidación da lugar a un puente disulfuro, esencial para la estructura y función de las proteínas, tales como enzimas, inmunoglobulinas G e insulina. La cisteína es molécula precursora de numerosos metabolitos azufrados necesarios para el desarrollo de la vida. La síntesis de cisteína por las plantas se considera un proceso biológico clave. Las investigaciones en plantas de nuestro grupo han demostrado que cisteína ejerce un papel esencial en las respuestas de las plantas a situaciones de estrés, influye en la senescencia y en la función de los cloroplastos.

### **1. Introducción**

Las proteínas son macromoléculas constituyentes de los seres vivos (biomoléculas), que desempeñan un papel fundamental para la vida debido a su versatilidad y diversidad. Son imprescindibles para el crecimiento del organismo y desempeñan una enorme cantidad de funciones diferentes, como estructurales, reguladoras, defensivas, enzimáticas, transportadoras, contráctiles.

Las proteínas están constituidas por cadenas lineales de aminoácidos unidos por enlaces peptídicos entre un grupo carboxilo y un grupo amino de aminoácidos adyacentes. Estas cadenas lineales adoptan disposiciones o plegamientos característicos (conformación) en las condiciones fisiológicas de pH y temperatura que existen en los seres vivos. La función específica de cada proteína depende de su conformación y ésta viene determinada por la secuencia de los aminoácidos presentes en las cadenas lineales. Esta secuencia de aminoácidos está codificada por la información genética presente en el ADN de las células.

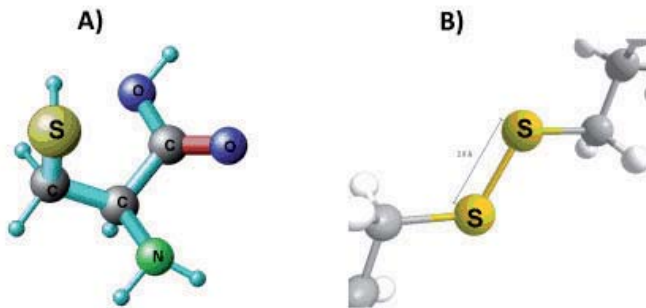
Los aminoácidos que forman parte de las proteínas son moléculas orgánicas que están formadas por un carbono (denominado alfa) unido a un grupo carboxilo, a un grupo amino y a una cadena (denominada R) de estructura variable que es la que determina la identidad y propiedades de cada aminoácido. Sólo son 20 aminoácidos con cadenas R diferentes los que forman las proteínas. De estos 20 aminoácidos sólo dos de ellos contienen azufre (S) en la cadena R, la metionina y la cisteína.

El azufre es un mineral con muchas propiedades beneficiosas. Ayuda a mejorar la calidad del cabello, uñas y piel, ya que se encuentra presente en la queratina y el colágeno, favorece la depuración de toxinas y la secreción de bilis por parte del hígado, puede aliviar los dolores óseos y musculares, es muy necesario en la regulación de los niveles de azúcar en sangre, puesto que se encuentra en la insulina, etc. La mayoría del azufre que se consume en la dieta procede de los aminoácidos metionina y cisteína presentes en los alimentos ricos

en proteínas. El azufre también está presente en alimentos como ajo, cebolla, col, coliflor, brócoli, en forma de otros compuestos derivados de la cisteína, y esta presencia se ha asociado a los beneficios para la salud de estos alimentos. La carencia de azufre en el organismo se ve reflejada en un retraso en el crecimiento debido a su relación con la síntesis de las proteínas. Su exceso no es tóxico y es eliminado por el organismo a través de la orina.

## 2. El grupo tiol de la cisteína

La cisteína es un aminoácido proteinogénico (componente de las proteínas) cuya cadena R es un grupo tiol o también denominado sulfhidrilo (-SH). Este grupo confiere una gran reactividad a la molécula de cisteína, siendo el tiol el que participa en las reacciones en las que participa la cisteína, actuando como nucleófilo. Por eso, se define como el grupo funcional de cisteína (Figura 1A).



**Figura 1. A)** Representación de la molécula de cisteína, donde las bolas pequeñas representan átomos de hidrógeno.

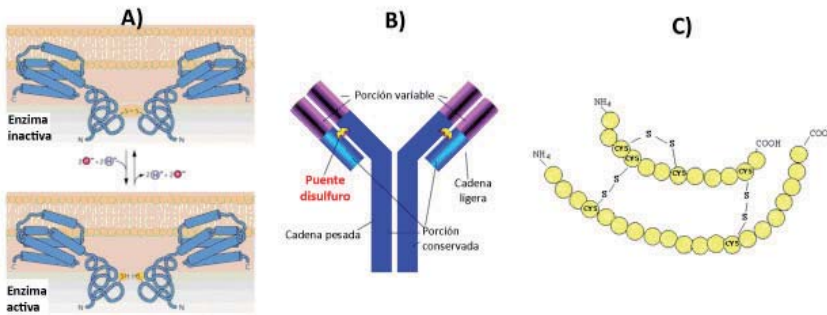
**B)** Formación de un puente disulfuro entre los grupos tiólicos de dos moléculas de cisteína.

Un aspecto importante de la gran reactividad del grupo tiol de la cisteína es su gran afinidad por los iones metálicos. Se une a metales como hierro, zinc, cobre o níquel, originando proteínas enlazadas a metales que son esenciales para el desarrollo de la vida. Pero además el grupo tiol de la cisteína tiene también una gran afinidad por los metales pesados y existen proteínas que enlazan cadmio, mercurio, plomo, como sistemas defensivos frente a estos contaminantes.

El tiol también es susceptible a la oxidación para dar lugar a un puente disulfuro entre dos moléculas de cisteína mediante un enlace covalente fuerte (Figura 1B). Este enlace es muy importante en la estructura, plegamiento y función de las proteínas, facilitando la estabilidad de las mismas. El puente disulfuro puede producirse entre dos cisteínas de una única cadena (puente intramolecular) o entre dos cadenas separadas (puente intermolecular). Además, algunas proteínas pueden sufrir procesos de reducción / oxidación de los puentes disulfuros de forma reversible como un mecanismo de regulación redox de sus funciones.

## 3. La importancia de la cisteína en los seres vivos

Un ser vivo puede ser considerado, de forma muy simplista, como un conjunto de reacciones químicas, que para que se produzcan en las condiciones fisiológicas de pH y temperatura deben estar catalizadas por las enzimas. Las enzimas son proteínas que ejercen dicha función catalítica cuando poseen el plegamiento / conformación adecuada. Como se describió anteriormente, los puentes disulfuro entre dos moléculas de cisteína son en la mayoría de las ocasiones determinantes de dichos plegamientos y por tanto de la funcionalidad de las enzimas. Además en muchas de las reacciones esenciales catalizadas por enzimas participan los grupos tiólicos de cisteínas localizadas en los denominados sitios activos, que son los sitios físicos de la enzima donde se produce la transformación de una sustancia a un producto. Como también se ha hecho ya mención, muchas enzimas sufren procesos de reducción/oxidación de los puentes disulfuros como un mecanismo redox de regulación de sus funciones. Estos puentes disulfuros son también esenciales en la respuesta inmune ya que posibilitan la unión de la cadena ligera y pesada de las inmunoglobulinas G. Otro ejemplo importante es el de la molécula de insulina que es plegada en su estructura nativa y fijada en su conformación por la formación de dos puentes disulfuro (Figura 2).



**Figura 2.** Ejemplos de la importancia de la cisteína en los seres vivos.

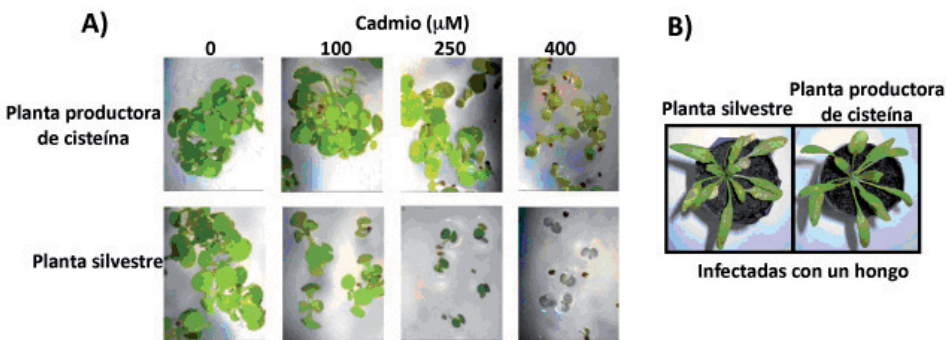
**A)** Activación de una enzima por reducción de un puente disulfuro intermolecular.

**B)** Estructura general de las inmunoglobulinas G.

**C)** Estructura de la insulina.

Otro aspecto no menos importante de la cisteína es que es la molécula precursora a partir de la cual se sintetizan numerosos metabolitos azufrados necesarios para el desarrollo de la vida, tales como moléculas antioxidantes como el glutatión. También las denominadas agrupaciones sulfoféricas, que son uniones de átomos de hierro con átomos de azufre provenientes de la cisteína, tal como se ha descrito anteriormente, y que se unen de forma covalente a proteínas esenciales para la vida, como algunas de las que participan en el proceso de respiración en la mitocondria o en el proceso de la fotosíntesis en el cloroplasto de las plantas. Cisteína es, además, precursor de vitaminas como la tiamina (B1) y la biotina (B7).

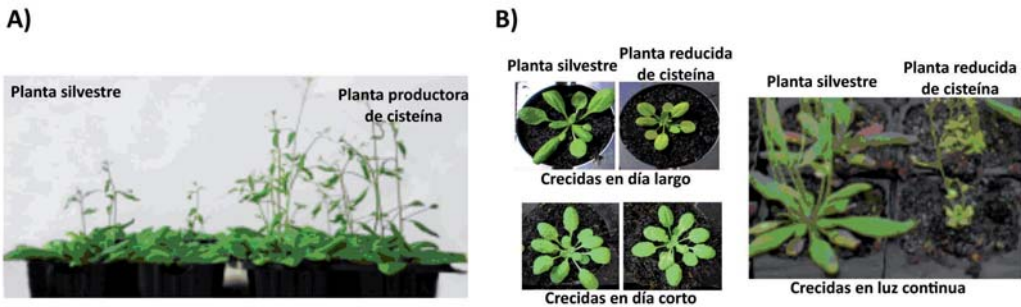
Las investigaciones que desarrolla nuestro grupo se centran en el estudio de la ruta de biosíntesis de cisteína en plantas así como la implicación de este metabolito en las respuestas defensivas de las plantas a condiciones ambientales adversas. Cabe destacar que muchos de los mecanismos de defensa desarrollados por las plantas frente a diversas condiciones de estrés implican metabolitos azufrados, que derivan de cisteína (Figura 1). Mediante diversas aproximaciones experimentales hemos obtenido plantas modificadas genéticamente que presentan o bien una mayor síntesis de cisteína que las plantas silvestres, y por tanto son productoras de cisteína, o bien una menor síntesis de cisteína, y por tanto tienen niveles reducidos de cisteína en comparación con las plantas silvestres. Nuestros resultados demuestran que la cisteína ejerce un papel esencial en la defensa de las plantas a situaciones de estrés como la presencia de metales pesados en los suelos (Figuras 2, 3). De esta forma, una planta con una mayor acumulación de cisteína es capaz de atrapar el metal pesado como el cadmio mediante la formación de uniones con los grupos tiólicos de las cisteínas y así acumular el metal en una forma menos tóxica (Figura 3A). También las plantas productoras de cisteína son menos susceptibles a la infección por organismos patogénicos como bacterias y hongos, debido a la facilidad del tiol de la cisteína a ser oxidado (Figura 3B).



**Figura 3.** Resistencia de plantas productoras de cisteína a la presencia de concentraciones crecientes de cadmio (A) y a la infección por el hongo *Botrytis cinerea* (B).

Nuestras investigaciones además han mostrado que los niveles de cisteína que posee la planta influyen en el proceso de senescencia (envejecimiento) de las plantas (Figura 3). Así, una planta que presenta mayores concentraciones de cisteína que la planta silvestre entra en el proceso de senescencia de forma prematura cuando

se compara con la planta silvestre (Figura 4A). Otro aspecto también muy importante que hemos determinado es que la concentración de cisteína en la planta influye en la adecuada función de los cloroplastos y por tanto en el desarrollo de la planta, cuando las condiciones lumínicas son variables (Figura 4). De esta forma, una reducción de los niveles de cisteína origina una planta con menor contenido en clorofila y por tanto más amarillenta, y de un menor tamaño cuando se compara con una planta silvestre. Además, estas características se hacen más evidentes cuando la planta crece durante más tiempo en la luz (Figura 4B).



**Figura 4.** Efecto de la concentración de cisteína de la planta en el proceso de senescencia (A) y las características fenotípicas (B) cuando se crecen durante días cortos (8 h luz), días largos (16 h luz), y luz continua.

#### 4. Conclusiones

La importancia de la cisteína para los seres vivos radica en que es determinante de la estructura y función de numerosas proteínas que desempeñan un papel fundamental para la vida. Además es una molécula precursora a partir de la cual se sintetizan metabolitos azufrados necesarios para el desarrollo de la vida. La síntesis de cisteína por las plantas es clave, ya que constituye la fuente inicial del azufre que necesitamos, ejerce un papel esencial en la defensa de las plantas a situaciones de estrés, influye en el proceso de senescencia (envejecimiento) de las plantas y en la adecuada función de los cloroplastos.

#### 5. Bibliografía

- Rausch T, Wachter A. (2005): "Sulfur metabolism: a versatile platform for launching defence operations". *Trends in Plant Sciences* 10: 503-509
- Domínguez-Solís J.R., Gutiérrez-Alcalá G., Vega J.M., Romero L.C., Gotor C. (2001): "The cytosolic O-acetylserine(thiol)lyase gene is regulated by heavy metals and can function in cadmium tolerance". *Journal of Biological Chemistry* 276: 9297-9302
- Álvarez C., Calo L., Romero L.C., García I., Gotor C. (2010): "An O-acetylserine(thiol) lyase homolog with L-cysteine desulfhydrase activity regulates cysteine homeostasis in Arabidopsis". *Plant Physiology* 152: 656-669
- Bermúdez M.A., Páez-Ochoa M.A., Gotor C., Romero L.C. (2010): "Arabidopsis S-sulfocysteine synthase activity is essential for chloroplast function and long-day light-dependent redox control". *The Plant Cell* 22: 403-416

#### 6. Páginas webs de interés

[www.plantsulfur.org](http://www.plantsulfur.org)