



New variants of alpha-1-antitrypsin: structural simulations and clinical expression

Gonzalez A, Belmonte I, Nuñez A, Farago G, Barrecheguren M, Pons M, Orriols G, Gabriel-Medina P, Rodríguez-Frías F, Miravittles M, Esquinas C.

Respir Res. 2022 Dec 10;23(1):339. doi: 10.1186/s12931-022-02271-8.

Autor del comentario: Dr. Francisco Casas Maldonado. Servicio de Neumología. Hospital Universitario Clínico San Cecilio de Granada.

La AAT humana está codificada por el gen SERPINA1, localizado en la región 14q31-32,3 del extremo distal del cromosoma 14. Este gen está constituido por siete exones, tres no codificantes (IA, IB, IC), cuatro que codifican la información para sintetizar la proteína (II, III, IV y V) y seis intrones intercalados. La AAT consta de 394 aminoácidos de 52 kDa que normalmente está glicosilada en los residuos Asn46, Asn83 y Asn247. La estructura terciaria de AAT consta de 3 láminas β (A–C), 9 hélices α (A–I) y un bucle central reactivo (RCL), que es una región importante para la interacción inicial con la proteasa objetivo.

La AAT es una proteína que tiene flexibilidad conformacional con varias regiones involucradas en un gran reordenamiento estructural necesario para su función inhibidora de la proteasa. Esta proteína es susceptible a mutaciones que causan mal plegamiento, inactivación o acumulación intracelular de polímeros patógenos. Las sustituciones de un solo aminoácido en posiciones específicas de SERPINA1 podrían favorecer la transición a pliegues poliméricos disfuncionales o inactivos relacionados con la enfermedad. Hasta la fecha, se han identificado más de 150 mutaciones en SERPINA1 y, de ellas, 60 están implicadas en la patogenia de la enfermedad.

El estudio presentado por estos autores tiene como objetivo proporcionar un marco práctico para la identificación y el análisis de nuevas mutaciones de la AAT en un contexto clínico, combinando simulaciones estructurales y datos clínicos. Para ello, estudian a seis sujetos con DAAT moderada a grave portadores de cinco mutaciones, cuatro no descritas previamente (Gly95Alafs*18, Val210Glu, Asn247Ser, Pi*S + Asp341His y Pi*S + Leu383Phe + Lys394Ile), y presentan los resultados. Se desarrollaron y combinaron datos clínicos, ensayos de genotipado y fenotipado, mapeo estructural y caracterización conformacional a través de simulaciones de dinámica molecular (MD).

Las variantes producidas por mutaciones “sin sentido” de AAT descubiertas se localizaron tanto en la superficie de interacción como en el núcleo hidrofóbico de la proteína. Se aplicó el método de simulación MD para analizar el efecto estructural de los cambios mutacionales que tienen efectos variables en la flexibilidad conformacional de AAT, en el empaque hidrofóbico y en las propiedades electrostáticas de superficie.

Los cambios estructurales más graves se observaron en los modelos moleculares de doble y triple mutación (Pi*S + Asp341His y Pi*S + Leu383Phe + Lys394Ile). Los dos portadores presentaban alteración de la función pulmonar.



Las variantes raras pueden ser más frecuentes de lo esperado y, por lo tanto, en casos discordantes, la detección estandarizada de los alelos S y Z necesita complementarse con secuenciación de genes y enfoques estructurales.

La caracterización a nivel estructural de nuevas mutaciones de SERPINA1 patogénicas que codifican AAT circulante, podría proporcionar nuevos conocimientos sobre los mecanismos del mal plegamiento de la AAT en las enfermedades hepáticas y pulmonares, con implicaciones importantes para el diagnóstico molecular y el desarrollo terapéutico.

Los autores discuten la utilidad del modelado computacional para proporcionar evidencia de respaldo de la patogenicidad de variaciones raras de un solo nucleótido y caracterizan cinco variantes, cuatro de ellas previamente desconocidas, del gen SERPINA1, que definen nuevos alelos que contribuyen a la deficiencia de AAT.