

SEBBM DIVULGACIÓN

LA CIENCIA AL ALCANCE DE LA MANO



Las proteínas invisibles que nos hacen humanos

Miquel Pons

Instituto de Investigación Biomédica (IRB Barcelona) y Dpto. de Química Orgánica. Facultad de Química de la Universidad de Barcelona

Biografía

Miquel Pons (Manresa, 1956) es químico y biólogo. Obtuvo su doctorado en el departamento de Química Biofísica de la escuela de medicina del Royal Free Hospital de la Universidad de Londres. Es catedrático de Química Orgánica de la Universidad de Barcelona y dirige el grupo de investigación de Resonancia Magnética Nuclear de Biomoléculas en el Institut de Recerca Biomèdica (IRB-Barcelona). Fue galardonado con el premio de la Sociedad de Biofísica de España en el 2000 y el del Grupo Especializado de RMN de la Real Sociedad Española de Química en el 2010, del que fue presidente fundador. El año 2010 presidió (con P. Bernadó y P. Wright) una conferencia Biomed-BBVA que reunió en Barcelona a los mejores especialistas mundiales en proteínas intrínsecamente desordenadas.

<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

SEBBM
SEBBM

Sociedad Española
de Bioquímica y
Biología Molecular

Resumen

Las proteínas intrínsecamente desordenadas son abundantes en los organismos superiores, pero no en bacterias y arqueas. Juegan un papel importante en la regulación de los organismos pluricelulares y su función depende de su flexibilidad. Esta plasticidad permite la integración de señales complejas y la capacidad de evolucionar hacia nuevas funciones.

Summary

Intrinsically disordered proteins are abundant in higher organisms but not in bacteria or archaea. They play important roles in the regulation of pluricellular organisms. Their function depends on their flexibility to adopt a large number of conformations, enabling the integration of complex signals and the capacity to evolve new functions.

Las proteínas plegadas participan en las funciones básicas del organismo. Las proteínas son constituyentes esenciales de los seres vivos. A menudo se han descrito las proteínas como las obreras de la célula, ya que muchas de las tareas necesarias para la supervivencia son realizadas por ellas. Las enzimas que procesan los alimentos para obtener energía y materias primas son proteínas. La hemoglobina, otra proteína, transporta oxígeno en la sangre. La fuerza de nuestros músculos depende de las proteínas que los

componen. Las distintas proteínas están formadas por la unión de aminoácidos formando una larga cadena, como los vagones de un tren o las cuentas de un collar. Las conexiones son flexibles y las proteínas pueden plegarse, en principio, de muchas maneras distintas. Cada una de las proteínas que participan en los procesos antes descritos adopta una forma única y característica, que denominamos como su estructura tridimensional. Gracias a los avances realizados en los últimos cincuenta años, podemos explicar muchas de sus propiedades, incluyendo su funcionamiento, a partir del conocimiento de esta estructura tridimensional. **Las proteínas plegadas se pueden "ver" por difracción de Rayos X.** La mayor parte de las estructuras de proteínas se han obtenido por difracción de Rayos X. Para ello las proteínas deben formar cristales. Un cristal está formado por millones de moléculas idénticas ordenadas y empaquetadas de forma compacta. Podemos comparar un cristal con una formación de soldados uniformados o un panal de abejas formado por numerosas celdas idénticas. El éxito de la difracción de Rayos X llevó a imaginar que todas las proteínas existentes adoptan una estructura tridimensional bien definida en su forma nativa. Ocasionalmente, se encontraban proteínas con comportamientos "anómalos", en el sentido que parecían no estar plegadas, pero eran consideradas casos "patológicos" o posibles artefactos experimentales. El trabajo paciente de Keith Dunker y otros científicos, investigando estos casos

aparentemente excepcionales, llevó a desarrollar herramientas informáticas capaces de predecir a partir de su secuencia (qué aminoácidos la forman y como están unidos entre sí) si una proteína adoptaría, o no, una estructura tridimensional bien definida.

Las proteínas desordenadas son invisibles por Rayos X pero constituyen una parte muy importante de las proteínas humanas.

La determinación del genoma de organismos completos ha permitido conocer la secuencia de todas sus proteínas. La sorpresa ha sido que solamente un tercio de los organismos superiores, incluyendo el hombre, adoptan estructuras tridimensionales definidas. Otro tercio permanecen desplegadas en su forma aislada y en el tercio restante coexisten regiones que se pliegan con otras que se mantienen desplegadas. ¡Cómo podemos haber estado estudiando la estructura de proteínas durante cincuenta años sin habernos percatado que entre un tercio y la mitad de las humanas están desplegadas en su forma nativa! La razón es que estas proteínas, llamadas intrínsecamente desordenadas, no forman cristales y por tanto son invisibles para la difracción de rayos X.

Las proteínas desplegadas participan en la regulación de los organismos superiores.

Las proteínas desordenadas son un descubrimiento "reciente" de la evolución y solamente se encuentran de forma mayoritaria en los organismos eucariotas (los que tienen células con núcleos separados) y son muy raras en bacterias y arqueas (organismos que pueden vivir en condiciones extremas). Otra pista sobre su

función se encuentra en el tipo de procesos en los que se encuentran involucradas. El 80% de las proteínas asociadas a cánceres humanos tienen regiones desordenadas. ¡Esto no significa que las proteínas desordenadas causen cáncer! Significa que las regiones desordenadas son importantes para el correcto funcionamiento de unas proteínas que, cuando no cumplen adecuadamente su función, permiten el crecimiento anárquico y el desarrollo de cáncer. ¿Cuál es su función? Control y regulación. Las células de los organismos superiores están fuertemente reguladas y deben obedecer a las consignas impuestas por el conjunto del organismo (cuándo dividirse, cuándo morir, cuándo diferenciarse...). Las proteínas desordenadas son proteínas inteligentes que participan en la interpretación y ejecución de las señales recibidas por cada célula.

Las ventajas del desorden.

¿Ordenadores moleculares? Las proteínas desplegadas pueden adoptar un gran número de formas e interactuar con distintas moléculas para integrar respuestas complejas (como un ordenador) mientras que las proteínas plegadas suelen estar optimizadas para una tarea concreta (como un destornillador). Las proteínas desordenadas pueden adquirir nuevas funciones (evolucionar) más fácilmente que las proteínas plegadas, atrapadas en su diseño para una función determinada (un destornillador de estrella es óptimo sólo para este tipo de tornillos). El estudio de las proteínas desordenadas está en su infancia. Para un explorador de otro planeta que intentara estudiar nuestras herramientas, le resultaría mucho

más fácil entender un destornillador que un ordenador. Sin embargo, los ordenadores tienen indudablemente más interés. Para los investigadores interesados en conocer cómo funciona el organismo humano, el estudio de las proteínas desordenadas constituye un reto insoslayable.

Referencias

1. T. Chouard "Breaking the proteína rules" Nature, 2011, 471, 151.
2. A. K. Dunker, C. J. Brown, J. D. Lawson, L. M. Iakoucheva, and Z. Obradovic, "Intrinsic disorder and protein function, Biochemistry, 41, 6573, 2002.
3. A. K. Dunker, C. J. Brown, and Z. Obradovic, "Identification and functions of usefully disordered proteins," Advances in Protein Chemistry, 62, 25, 2002.
4. A. K. Dunker and Z. Obradovic, "The protein trinity—linking function and disorder," Nature Biotechnology, 19, 805, 2001.
5. A. K. Dunker and V. N. Uversky, "Signal transduction via unstructured protein conduits," Nature Chemical Biology, 4, 229, 2008.
6. P. E. Wright and H. J. Dyson, "Intrinsically unstructured proteins: re-assessing the protein structure-function paradigm," Journal of Molecular Biology, 293, 321, 1999.
7. J. Gsponer, M. E. Futschik, S.A. Teichmann, M. M. Babu "Tight Regulation of Unstructured Proteins: From Transcript Synthesis to Protein Degradation" Science, 322, 1365, 2008.

Grouping proteins in the proteome of yeast

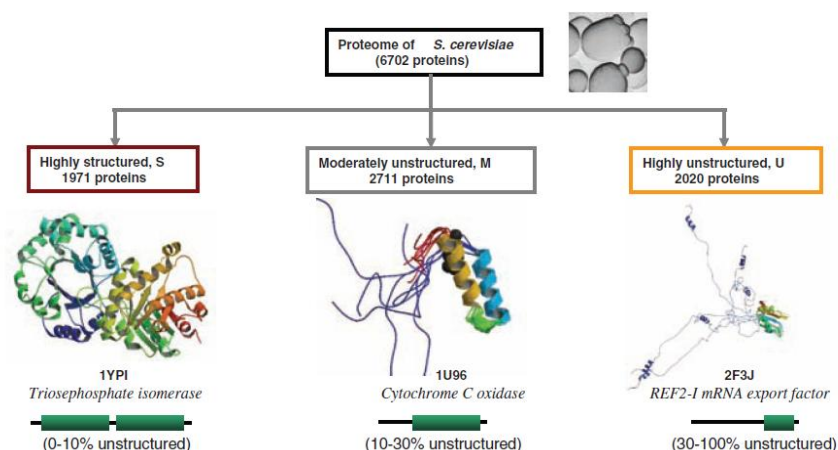


Figura. Abundancia de proteínas plegadas y desplegadas en levaduras (From J. Gsponer, M. E. Futschik, S.A. Teichmann, M. M. Babu "Tight Regulation of Unstructured Proteins: From Transcript Synthesis to Protein Degradation" Science, 322, 1365, 2008.)