

# SEBBM DIVULGACIÓN

## ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS

### La fascinante versatilidad de las flavoproteínas y flavoenzimas

DOI: [http://dx.doi.org/10.18567/sebbmdiv\\_ANC.2021.03.1](http://dx.doi.org/10.18567/sebbmdiv_ANC.2021.03.1)

Milagros Medina

Instituto de Biocomputación y Física de Sistemas Complejos (BIFI)  
Universidad de Zaragoza



#### Biografía

Milagros Medina (Zaragoza, 1964) estudió Química Orgánica (Universidad de Zaragoza, UNIZAR). Su interés por las biomoléculas la llevó a doctorarse investigando flavoproteínas de la cadena fotosintética de electrones con el Prof. Carlos Gómez-Moreno (1992). Le fascinó la versatilidad de las flavoenzimas, y decidió explorar sus mecanismos de acción usando métodos biofísicos. Se especializó en las técnicas de cinéticas rápidas con el Prof. Gordon Tollin (1991-1992, University of Arizona, EEUU) y de resonancia paramagnética electrónica con el Prof. Richard Cammack (1993-1994, King's College London, UK). Regresó a UNIZAR como Contratada Reincorporación-MEC (1995), promocionó a Profesora Titular (1998), y desde 2011 es Catedrática de Bioquímica y Biología Molecular. Es investigadora, y actualmente subdirectora, del Instituto de Biocomputación y Física de Sistemas Complejos. Ha publicado más de 160 artículos científicos, y sus investigaciones han contribuido a una mejor comprensión de la versatilidad de flavoenzimas como eficientes y sofisticados instrumentos moleculares que utilizan el reconocimiento molecular para regular los procesos celulares, y de las bases moleculares que llevan a algunas variantes alélicas a causar patologías en humanos.

#### Resumen

**Los cofactores flavínicos confieren a las flavoproteínas y flavoenzimas una gran versatilidad para participar en procesos fisiológicos muy diversos, donde generalmente actúan en procesos redox o como sensores y señalizadores. Sus características únicas las convierten en excelentes biocatalizadores, así como en dianas para el desarrollo de antimicrobianos o el tratamiento de enfermedades causadas por mutaciones en sus secuencias.**

#### Summary

**Flavin cofactors confer flavoproteins and flavoenzymes versatility to participate in a wide range of physiological reactions, where they mainly act in redox processes but also as signalling and sensing molecules. Their unique characteristics make them suitable biocatalysts, as well as interesting therapeutic targets both in the treatment of infectious diseases and in mammalian pathological situations caused by mutations in their sequences.**

Las flavoproteínas son proteínas que contienen como cofactores moléculas de mononucleótido de flavina (FMN) y/o dinucleótido de flavina y adenina (FAD). Tanto FMN como FAD son derivados de la Riboflavina, un compuesto que en mamíferos es una vitamina, la Vitamina B2. Estos cofactores tienen como centro reactivo un anillo de isoaloxazina, con excepcionales propiedades, que puede presentarse en tres estados de oxidación, siendo capaz de intercambiar electrones y protones con otras moléculas y excitarse por absorción de la radiación visible. Cuando este anillo, en forma de FMN o FAD, se integra en los entornos específicos de las distintas proteínas a las que se une, proporciona un enorme abanico de propiedades, permitiendo a las células utilizar un único cofactor para generar una gran variedad de flavoproteínas que van a intervenir en procesos biológicos de muy diversa índole y reactividad química.

El universo de las flavoproteínas se estima actualmente en torno a 400 miembros con diferentes funciones. No obstante, cada especie solo contiene entre 70 y 140 flavoproteínas, por tanto, el contenido es altamente especie-específico. La mayor parte de estas flavoproteínas actúan como enzimas, flavoenzimas, generalmente de tipo oxidoreductasa, donde el anillo de isoaloxacina cataliza procesos de transporte de electrones. Así, el flavoproteoma de cada especie proporciona un importante conjunto de biocatalizadores versátiles y diversos, que desempeñan una gran variedad de funciones fundamentales de mantenimiento en sistemas biológicos, contribuyen a mantener y construir las estructuras celulares, transformar la energía celular durante la fotosíntesis o la respiración celular, descomponer toxinas o transformar todo tipo de metabolitos. Además, su función va mucho más allá de la acción en procesos de transferencia de electrones. Así, algunas de ellas son capaces de actuar como moléculas sensoras y señalizadoras, que detectan cambios en el estado redox, la concentración de metabolitos o las condiciones lumínicas del medio celular, y como consecuencia, desencadenan eventos celulares variados que van desde la muerte celular programada, el control de determinados ritmos circadianos o la reparación de otras biomoléculas en todo tipo de organismos.

La investigación en flavoenzimas de bacterias y hongos es de gran relevancia, porque la mayoría de sus flavoproteomas apenas han sido estudiados y podrían contener funciones todavía no conocidas. Considerando la selectividad, eficiencia y gran variedad de funciones que realizan las flavoenzimas en estas especies, incluyendo las ya descritas, las que están todavía por ser identificadas y caracterizadas, o las potenciales variantes evolucionadas en el laboratorio, estas biomoléculas podrían ser ampliamente explotadas como potentes biocatalizadores. Así mismo, dado el contenido especie-específico de las flavoproteínas y flavoenzimas en bacterias, que en muchos casos no presentan homólogos en otras especies, en particular en organismos eucariotas, muchas de ellas se presentan como prometedoras dianas para el desarrollo de antimicrobianos en el tratamiento de las enfermedades infecciosas causadas por microorganismos patógenos en agricultura, ganadería o salud humana.

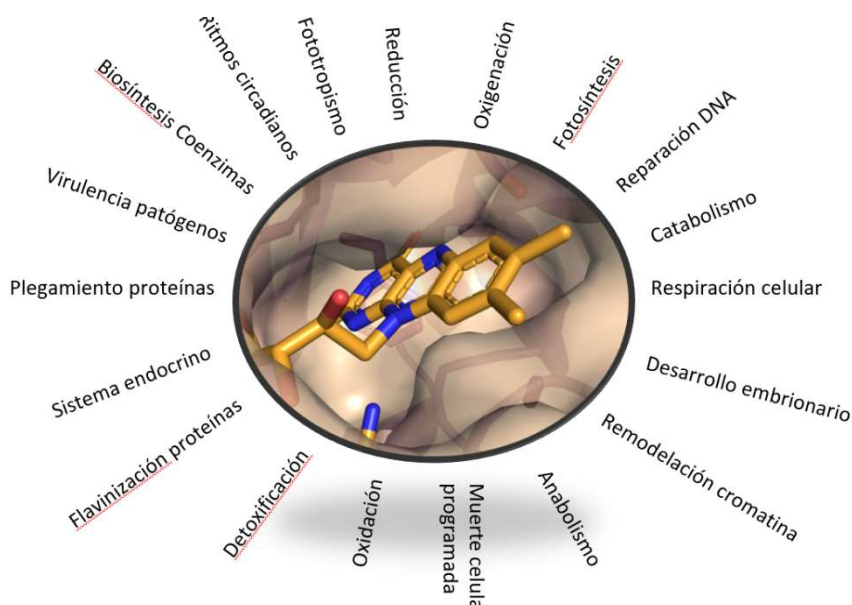
La situación es también muy atractiva al trasladarnos a organismos superiores. Por ejemplo, las células del cuerpo humano contienen unas 90 flavoproteínas, de las cuales más de 80 son flavoenzimas. En cualquier proteína, la cadena de aminoácidos adquiere una conformación de la cual depende su función biológica. En el caso de flavoproteínas esto también determina la afinidad por el cofactor flavínico y las propiedades específicas de este en cada proteína particular. Si se produce un error o una variación, lo que llamamos una mutación, que afecte a un aminoácido clave para el reconocimiento de otra biomolécula, encontraremos alteradas las funciones celulares que dependan de dicha interacción, y si impide que la proteína adquiera su conformación activa, esta no podrá realizar su función. En el caso de las flavoenzimas, si la mutación tiene lugar en el centro activo o afecta a la unión del cofactor flavínico se alterará de forma aberrante su actividad. A fecha de hoy, sabemos que de las 80 flavoenzimas presentes en las células humanas, mutaciones en los genes que codifican para al menos 50 de ellas son la causa de alguna patología. Estas mutaciones aberrantes pueden alterar la actividad, estabilidad o interacción de estas flavoproteínas con otras biomoléculas, y, en consecuencia, múltiples aspectos de la homeostasis y las funciones celulares, que en muchos casos tienen un efecto letal

en el organismo. En la mayoría de los casos, las patologías causadas por el malfuncionamiento de las flavoproteínas y flavoenzimas resultan complejas de diagnosticar a nivel molecular, y por tanto de tratar desde su origen. Esto se debe a que en general, estas moléculas actúan en redes complejas de biomoléculas y eventos celulares. Por ello, es de gran importancia identificar las bases moleculares de las enfermedades causadas por un malfuncionamiento de las flavoenzimas, con objeto de evaluar el potencial de estas moléculas como dianas para el desarrollo de terapias personalizadas.

En este contexto, la comprensión de los mecanismos moleculares de las flavoenzimas con funciones metabólicas clave en bacterias, parásitos, plantas o animales, es de gran relevancia para explotar su potencial en diversas áreas de la biotecnología o la biomedicina.

### Referencias:

1. Fraaije, M. W. and A. Mattevi (2000). "Flavoenzymes: diverse catalysts with recurrent features." *Trends Biochem Sci* **25**(3): 126-132.
2. Joosten, V. and W. J. van Berkel (2007). "Flavoenzymes." *Curr Opin Chem Biol* **11**(2): 195-202.
3. Leys, D. and N. S. Scrutton (2016). "Sweating the assets of flavin cofactors: new insight of chemical versatility from knowledge of structure and mechanism." *Curr Opin Struct Biol* **41**: 19-26.
4. Lienhart, W. D., V. Gudipati and P. Macheroux (2013). "The human flavoproteome." *Arch Biochem Biophys* **535**(2): 150-162.
5. Macheroux, P., B. Kappes and S. E. Ealick (2011). "Flavogenomics-a genomic and structural view of flavin-dependent proteins." *Febs J* **278**(15): 2625-2634.
6. Walsh, C. T. and T. A. Wencewicz (2013). "Flavoenzymes: versatile catalysts in biosynthetic pathways." *Nat Prod Rep* **30**(1): 175-200.
7. Wegrzyn, A. B., S. Stolle, R. A. Rienksma, V. A. P. Martins Dos Santos, B. M. Bakker and M. Suarez-Diez (2019). "Cofactors revisited - Predicting the impact of flavoprotein-related diseases on a genome scale." *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* **1865**(2): 360-370.



**Figura: Versatilidad funcional del anillo de isoaloxazina en diversos entornos proteicos.**