

SEBBM DIVULGACIÓN

ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS



Las proteínas: esos claros objetos de deseo

Javier Sancho

Dpto. de Bioquímica y Biología Molecular y Celular, Facultad de Ciencias de la Universidad de Zaragoza

Biografía **Resumen**

Javier Sancho es Catedrático en el Dpto. de Bioquímica y Biología Molecular y Celular de la Universidad de Zaragoza. Inició su actividad investigadora mientras hacía la carrera, con una estancia en el laboratorio de D. E. Edmondson de la Universidad de Atlanta, lo que influyó bastante en que su carrera escorara hacia la Biofísica. Tras volver a España y terminar su tesis, quiso aprender a realizar mutagénesis dirigida, para lo que realizó una estancia de más de dos años en el laboratorio de Sir A. R. Feschl, en la Universidad de Cambridge. Allí descubrió que las proteínas se plegaban y desplegaban reversiblemente, pero la reacción apenas se comprendía, por lo que a su regreso a España, y tras obtener un puesto permanente en la Universidad de Zaragoza, estableció un grupo de investigación dedicado a estudiar la estabilidad y el plegamiento de las mismas, con el fin de comprender, entre otras cosas, la causa de numerosas patologías humanas. Javier Sancho ha publicado numerosos artículos de investigación y dirigido más de 15 tesis doctorales. En 2004 obtuvo el Premio Bruker de la Sociedad Española de Biofísica.

Las proteínas naturales son moléculas sencillas en las que se manifiesta un comportamiento muy complejo gracias a que son capaces de adquirir formas tridimensionales que reconocen y actúan sobre otras moléculas. Comprender y poder calcular estas formas a partir de las secuencias de aminoácidos será clave para entender la célula.

Summary

Natural proteins are simple molecules exhibiting a very complex behavior associated to their ability to fold into tridimensional forms that can recognize and act upon other molecules. Understanding and being able to calculate those forms from the amino acid sequences will be key to understand cells.

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA:

http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/acercate-a-nuestros-cientificos_107

Puede que exista vida en otros planetas. ¿Quién sabe cómo será? (1) Por el momento, todos los seres vivos que conocemos están compuestos por los mismos tipos de moléculas entre los que destacan las proteínas por la sorprendente variedad de acciones que son capaces de llevar a cabo. Y eso que todas las proteínas se parecen mucho, pues todas son polímeros lineales construidos con los mismos 20 tipos de aminoácidos (2). Esta característica resulta muy conveniente para los seres vivos porque todas las proteínas se pueden sintetizar de la misma manera, lo que supone un gran ahorro de información y por tanto de energía.

Cada proteína es un objeto perfectamente definido, formado por muy pocos tipos de átomos distintos (sólo 5, si no hay modificaciones tras la síntesis). Las proteínas son, como buena parte de los polímeros lineales, extraordinariamente flexibles. Cualquiera de ellas puede adoptar un número desesperantemente alto de formas distintas que poseen energías muy parecidas. Aunque algunas proteínas podrían ser útiles a pesar de fluctuar entre sus distintas conformaciones (3), la mayor parte de las proteínas que conocemos bien ejercen sus acciones específicas tras haber adoptado una conformación específica, la que llamamos nativa y que suponemos de menor energía que todas las demás.

Impresiona que cada molécula de proteína sea capaz de plegarse para adoptar su conformación nativa en un tiempo muy pequeño (entre microsegundos y unos pocos segundos). Y todavía impresiona más que lo consiga fuera del entorno celular, sin participación de otras moléculas o estructuras celulares. Aunque, en realidad, siempre participan las numerosas moléculas de agua en cuyo seno se encuentran disueltas las proteínas que se están sintetizando y, frecuentemente, las que ya se han plegado del todo.

La razón por la que las proteínas se pliegan tan eficazmente es meridianamente clara: el conjunto de las interacciones que establecen los átomos de la proteína y del agua determina que basten unos pocos milisegundos para alcanzar la conformación nativa. Lo cierto es que esas interacciones no tienen mucho de misterioso: son interacciones entre cargas o distribuciones de carga presentes en la proteína y en el agua. Como, habitualmente, cuando una proteína se pliega no se forman ni rompen enlaces covalentes, las ecuaciones que describen esas interacciones no son muy complicadas:

la ley de Coulomb y cosas por el estilo (4).

Las proteínas no nos ocultan secretos. Su estructura química es sencilla y las interacciones que las pliegan se conocen desde hace mucho tiempo. Pero esta claridad nos desespera pues nos dice a gritos que está en nuestras manos calcular estructuras nativas a partir de secuencias de aminoácidos. Para terminar de animarnos, la extraordinaria eficacia de las técnicas de análisis genético nos ha proporcionado la secuencia de millones de proteínas, y sabemos que cada una de estas secuencias basta para poder calcular la forma nativa de la proteína que la contiene.

Nuestro deseo de hacerlo es grande. Pero las cosas no son tan fáciles como parecen. El fabuloso número de formas posibles para cualquier proteína y lo parecido de sus energías exige realizar un ingente número de cálculos de enorme precisión para poder identificar la forma nativa de una proteína entre todas las demás. Todavía no podemos hacerlo, salvo en algunos pocos casos de proteínas muy pequeñas. Pero habrá que poder.

Las proteínas nativas ejercen sus funciones mediante interacciones, generalmente específicas, con otras moléculas (otras proteínas, ácidos nucleicos, lípidos, glúcidos, etc.). La capacidad de una proteína de reconocer a otra molécula reside en la forma y distribución electrónica de su superficie, y en su dinámica intrínseca. Y estas características las gobiernan las mismas interacciones elementales mencionadas al describir la reacción de plegamiento. Por tanto, con capacidad de cálculo infinita y disponiendo de potenciales de interacción suficientemente precisos, seremos capaces de calcular la afinidad de cualquier proteína por cualquier otra molécula que se cruce por su camino.

A decir verdad, estas cosas que deseamos calcular se pueden determinar, poco a poco y con gran esfuerzo, utilizando aproximaciones experimentales clásicas de la Biología Estructural y de la Termodinámica. ¿Será posible algún día observar simultáneamente el comportamiento individual de cada molécula de una célula viva a nivel atómico? Nunca se sabe. Pero hoy parece más próximo el día en que podamos calcular ese comportamiento que el

día en que podamos observarlo.

Por otro lado, buena parte de las enfermedades se deben a defectos moleculares en proteínas concretas provocados, a menudo, por mutaciones genéticas (5). Comprender por qué una mutación determinada provoca un defecto proteico y por qué éste se traduce en una enfermedad resultará trivial si alguna vez se alcanza el escenario descrito.

Aunque no sólo de cálculo vive el hombre. El avance de las técnicas de simulación molecular depende (más de lo que nos gustaría) de poder contrastar sus resultados con los de la experimentación convencional. Por ello, ofrecer resultados concretos, precisos y simulables sobre el comportamiento de proteínas modelo resulta clave para poder guiar el desarrollo de las técnicas computacionales. Por no mencionar que no podemos esperar de brazos cruzados a que llegue el día en que seamos capaces de simular atomísticamente a una persona para poder curarle adecuadamente el sarampión. Más que nada, porque aún llevará algún tiempo.

Referencias

1. Agua es vida. J. Sancho. Rev. Real Academia de Ciencias. Zaragoza. 62: 65-72, (2007) <http://www.unizar.es/acz/05Publicaciones/Revistas/Revista62/p065.pdf>
2. Estructura de Proteínas. C. Gómez-Moreno & J. Sancho (coord.) Ed. Ariel (2003)
3. Natively unfolded proteins. Anthony L Fink. Current Opinion in Structural Biology, 15:35-41 (2005)
4. Molecular Modeling and Simulation: An Interdisciplinary Guide. 2 ed. Tamar Schlick. Springer (2010)
5. Loss of protein structure stability as a major causative factor in monogenic disease. Yue P, Li Z., Moulton J. J Mol Biol. 2005 Oct 21;353(2):459-73.

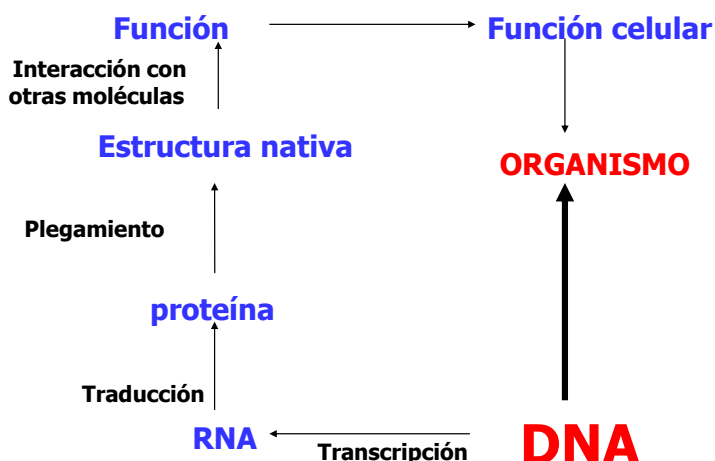


Figura. Desplegamiento de la información genética.