

# DESORDEN INTRÍNSECO EN PROTEÍNAS, MULTIVALENCIA Y MULTIMERIZACIÓN

Xavier Salvatella

Institute for Research in Biomedicine (IRB Barcelona), The Barcelona Institute of Science and Technology, Barcelona, España e ICREA (Institutió Catalana de Recerca i Estudis Avançats), Barcelona, España

<https://doi.org>



La biología molecular tiene como objetivo comprender los procesos biológicos a escala molecular. Tradicionalmente, gran parte del esfuerzo en este campo se ha centrado en la caracterización de la estructura de biomoléculas y complejos macromoleculares. Los avances en biología molecular y estructural han permitido obtener descripciones cada vez más detalladas de los procesos biológicos, generalmente basadas en información estructural obtenida a resoluciones cada vez mayores.

Hace aproximadamente dos décadas se hizo evidente que muchas regiones de proteínas con funciones biológicas importantes no adoptan estructuras tridimensionales bien definidas en

condiciones fisiológicas. Estas regiones, conocidas como regiones intrínsecamente desordenadas, cuestionaron el paradigma clásico de la relación estructura-función. Aunque esta idea fue inicialmente recibida con escepticismo, progresivamente se aceptó que la función de las proteínas no depende únicamente de sus estructuras más estables, sino también de su dinámica conformacional.

En este contexto, las regiones intrínsecamente desordenadas pueden considerarse como un extremo dentro de un continuo de comportamientos moleculares. En lugar de adoptar una única estructura, estable y bien definida, estas biomoléculas se describen mejor como conjuntos de conformaciones que pueden ser

muy diferentes e interconvierten rápidamente entre sí. Este cambio de perspectiva impulsó el desarrollo de nuevas aproximaciones para caracterizar dichos conjuntos. Aunque esta tarea es intrínsecamente compleja, ya que requiere describir no una sola estructura sino todas las conformaciones accesibles, la combinación de técnicas biofísicas sensibles a la heterogeneidad estructural con simulaciones moleculares de alta resolución ha permitido generar descripciones realistas de conjuntos conformacionales.

El concepto de conjunto conformacional proporciona un marco muy útil para comprender cómo la secuencia de aminoácidos codifica la actividad biológica de regiones intrínsecamente desordenadas. En muchos casos, la actividad se asocia a cambios en la población de conformaciones específicas, inducidos por interacciones biomoleculares o modificaciones posttraduccionales, que favorecen la formación de estados más ordenados. En estos casos, las regiones desordenadas adquieren funciones específicas mediante procesos de plegamiento condicionado.

A medida que avanzaba la investigación, se hizo sin embargo evidente que muchas de las actividades de las regiones intrínsecamente desordenadas no dependen de su plegamiento condicionado, sino de su capacidad para establecer múltiples interacciones simultáneamente. Esta propiedad, conocida como multivalencia, se refiere a la capacidad de una biomolécula para participar en varias interacciones intermoleculares de forma simultánea y mediante interacciones en gran medida independientes. Aunque la multivalencia también está presente en dominios globulares y en ácidos nucleicos como el ADN y el ARN, las regiones intrínsecamente desordenadas son especialmente adecuadas para este

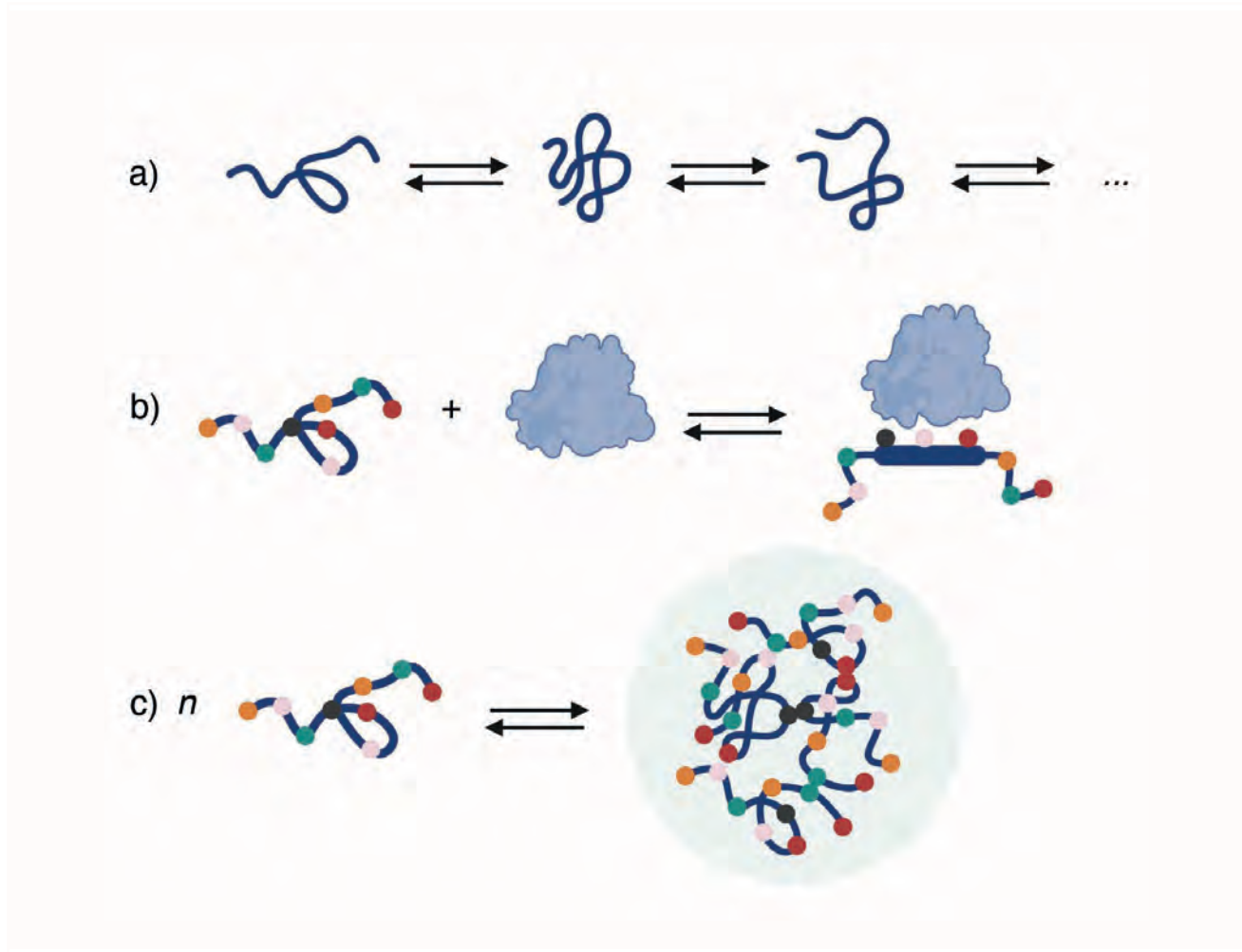


Figura 1

**Las proteínas intrínsecamente desordenadas.** a) Las proteínas intrínsecamente desordenadas, a diferencia de las proteínas plegadas, no adoptan una sola estructura sino que cambian constantemente de conformación y se describen mediante conjuntos de conformaciones como el representado esquemáticamente en este panel. b) Las proteínas intrínsecamente desordenadas pueden llevar a cabo su actividad mediante su plegamiento condicionado, es decir, un plegamiento generalmente local que ocurre al interactuar con otras biomoléculas, como otras proteínas, ADN o ARN, mediante interacciones específicas de los residuos indicados con colores. c) Estas proteínas pueden también llevar a cabo su función mediante la formación de agrupaciones de  $n$  proteínas, sin necesariamente plegarse, mediante interacciones multivalentes, que pueden ser facilitadas por los aumentos de concentración local provocados por la interacción de varias moléculas de proteína intrínsecamente desordenada con ADN, ARN o membranas.

Creado en BioRender. Salvatella, X (2026). <https://BioRender.com/0onpph1>

tipo de comportamiento debido a su flexibilidad y a la distribución de motivos de interacción a lo largo de su secuencia.

Las interacciones multivalentes de regiones intrínsecamente desordenadas pueden dar lugar a la formación de complejos biomoleculares colectivamente muy estables, a pesar de estar mediados por interacciones individuales débiles y transitorias.

También pueden promover la formación de agrupamientos de varias moléculas, especialmente cuando la concentración local de regiones desordenadas aumenta, por ejemplo, mediante interacciones específicas con moléculas poliméricas o superficies. Cuando se alcanza una concentración crítica, ya sea global o local, estas interacciones pueden incluso desencadenar transiciones de fase

que conducen a la formación de condensados biomoleculares.

A diferencia de los complejos biomoleculares convencionales, generalmente altamente estables, estas estructuras suelen ser no estequiométricas y altamente dinámicas. Además, pueden presentar propiedades emergentes, generando en su interior entornos químicos capaces de concentrar selectivamente determinadas

moléculas. Esto implica que los agrupamientos y condensados pueden actuar como microambientes de reacción en la célula. Estas características les permiten ensamblarse y desensamblarse de forma rápida y reversible en respuesta a señales celulares, como modificaciones postraduccionales, contribuyendo así a la regulación espacial y temporal de procesos biológicos.

En la célula, estructuras con estas propiedades se han implicado en la regulación de la transcripción, la traducción y la organización de la cromatina. Fuera de la célula, se ha propuesto que principios similares contribuyen a procesos como la adhesión celular. Existe, por tanto, un gran interés en comprender la composición, las propiedades biofísicas y, de forma más fundamental, cómo las propiedades biofísicas y actividades biológicas de estos agrupamientos o condensados están codificadas en las secuencias de las regiones intrínsecamente desordenadas.

En el caso de la transcripción, por ejemplo, el propio ADN puede desempeñar un papel de plantilla al reunir múltiples factores de transcripción en regiones específicas del genoma. Mediante interacciones multivalentes mediadas por regiones intrínsecamente desordenadas, estos componentes pueden formar agrupamientos dinámicos, o incluso condensados, que reclutan la maquinaria transcripcional, facilitando así el inicio de la transcripción. De este modo, la formación de estos sistemas proporciona un mecanismo para acoplar el reconocimiento molecular del ADN con el ensamblaje eficiente de los complejos necesarios para la expresión génica.

Las mismas propiedades que hacen fascinantes a los condensados biomoleculares dificultan su caracterización biofísica. Pueden detectarse en células fijadas

mediante inmunofluorescencia utilizando anticuerpos conjugados con fluoróforos, y en células vivas mediante distintas técnicas de imagen que requieren el marcaje de las biomoléculas relevantes con proteínas o moléculas fluorescentes. Es importante señalar que los agrupamientos y condensados pueden ser sensibles incluso a pequeños cambios en las condiciones del medio, por lo que tanto la fijación como el marcaje fluorescente pueden introducir artefactos experimentales.

La formación de agrupamientos impulsados por interacciones entre regiones intrínsecamente desordenadas puede también estudiarse *in vitro* mediante el aumento de la concentración macromolecular, por ejemplo utilizando agentes de *crowding*. En estas condiciones, soluciones de regiones intrínsecamente desordenadas pueden sufrir separación de fases formando así gotas líquidas densas y ricas en proteínas, estabilizadas por interacciones intermoleculares débiles y transitorias. Los experimentos *in vitro* han sido fundamentales para entender cómo las secuencias determinan su capacidad de agruparse y formar distintas condensados biomoleculares mediante transiciones de fase.

En realidad la investigación en este campo, en la interfase entre la biofísica y la biología celular, combina a menudo experimentos *in vitro*, bajo condiciones altamente controladas, con estudios correlativos en células destinados a evaluar su relevancia fisiológica. Sin embargo, es importante reconocer que las observaciones en células son generalmente menos cuantitativas que las obtenidas *in vitro*. Por ejemplo, mientras que en condiciones controladas es posible distinguir entre agrupamiento simple y separación de fases propiamente dicha, en el entorno complejo de la célula

estas distinciones pueden resultar difíciles.

Los avances recientes en simulaciones moleculares han proporcionado una herramienta complementaria muy potente para el estudio de estos sistemas. Dado que la caracterización experimental directa de la estructura y dinámica de las biomoléculas dentro de agrupaciones y condensados sigue siendo limitada debido a su dinamismo, las simulaciones —a menudo basadas en modelos de baja resolución— han permitido investigar las interacciones que estabilizan estos sistemas y cómo cambios en la secuencia o en las condiciones afectan a su comportamiento. En particular, estos enfoques permiten descomponer la contribución de distintos tipos de interacciones y establecer conexiones entre características de la secuencia y propiedades colectivas emergentes.

Una cuestión central en este campo es determinar qué factores controlan si una región intrínsecamente desordenada forma agrupamientos o condensados a una determinada concentración, así como cómo estos umbrales dependen de la secuencia. Resolver esta cuestión es esencial para comprender cómo las secuencias codifican la actividad biológica, para determinar si estas propiedades han sido moldeadas por la evolución y para predecir cómo mutaciones, modificaciones postraduccionales o cambios en su expresión pueden afectar a la organización biomolecular.

Los estudios realizados hasta ahora han demostrado que las regiones intrínsecamente desordenadas pueden establecer distintos tipos de interacciones no covalentes. Entre ellas, las interacciones electrostáticas y aquellas que involucran residuos aromáticos y de arginina desempeñan un papel especialmente importante. El número, tipo y distribución de

estos elementos a lo largo de la secuencia determinan el potencial de interacción global de la molécula y, por tanto, su capacidad para formar agrupamientos o condensados. De forma importante, no solo la composición, sino también la distribución espacial de estos elementos juega un papel clave, modulando el equilibrio entre interacciones atractivas y repulsivas.

Como se ha mencionado, las estructuras formadas por regiones intrínsecamente desordenadas pueden ser altamente dinámicas: las moléculas que las forman pueden cambiar constantemente de *interactor* en su seno así como difundir a través de su interfase con la solución circundante. Sin embargo, cada vez es más evidente que este carácter dinámico puede evolucionar con el tiempo. En algunos casos, las estructuras experimentan un proceso denominado maduración, en el que las interacciones que estabilizan el estado condensado se vuelven más fuertes y duraderas. Comprender cómo estos cambios están codificados en la secuencia y cómo se regulan en la célula mediante procesos que consumen energía constituye un área activa de investigación.

Uno de los temas más debatidos actualmente es la posible implicación de estos ensamblajes en enfermedades. En cáncer, se ha propuesto que mutaciones, cambios en los niveles de expresión o translocaciones cromosómicas pueden alterar programas de transcripción mediante la formación aberrante de condensados transcripcionales. En trastornos del sistema nervioso, mutaciones en regiones intrínsecamente desordenadas que normalmente forman agrupamientos dinámicos pueden favorecer su transformación en agregados fibrilares que son irreversibles.

Un ejemplo de la relación entre la dinámica de estas regiones y la

enfermedad neurológica proviene del estudio de la proteína CPEB4. Trabajos previos mostraron que esta proteína forma condensados citosólicos que regulan la traducción de ARNs, de manera que su agrupamiento se asocia con la represión traduccional y su disolución con la activación. Estudios más recientes han demostrado que alteraciones en la secuencia de su región intrínsecamente desordenada, asociadas al autismo profundo, favorecen la maduración de estos ensamblajes hacia estados más estables y menos dinámicos, reduciendo la traducción de ARN implicados en el desarrollo neuronal.

Finalmente, el creciente interés por estos sistemas ha impulsado la exploración de estrategias para modular sus propiedades mediante pequeñas moléculas o péptidos. Se ha observado que la capacidad de estas moléculas para acumularse en los condensados depende de sus propiedades fisicoquímicas y de su similitud con las características de interacción presentes

en las regiones intrínsecamente desordenadas. Esto sugiere que podría ser posible diseñar compuestos capaces de modular selectivamente la composición y el comportamiento de estos ensamblajes. Este interés ha dado lugar a la creación de diversas empresas biotecnológicas dedicadas a explorar estas posibilidades.

En conjunto, el estudio de los agrupamientos y condensados biomoleculares está transformando nuestra comprensión de la organización celular. Más allá de estructuras rígidas, muchos procesos biológicos parecen depender de interacciones débiles, dinámicas y colectivas codificadas en las secuencias de regiones intrínsecamente desordenadas de proteínas. Comprender cómo se regulan estas propiedades y cómo su alteración contribuye a distintos trastornos o enfermedades constituye uno de los grandes retos actuales, con implicaciones tanto para la biología fundamental como para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas.

### Para leer más

Basu S, *et al.* Rational optimization of a transcription factor activation domain inhibitor. *Nature Structural & Molecular Biology* 30 (2023) 1958–1969. doi: 10.1038/s41594-023-01159-5

Biesaga M, Frigolé-Vivas A, Salvatella X. Intrinsically disordered proteins and biomolecular condensates as drug targets. *Current Opinion in Chemical Biology* 62 (2021) 90–100. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2021.02.009>

García-Cabau C, Salvatella X. Regulation of biomolecular condensate dynamics by signaling. *Current Opinion in Cell Biology* 69 (2021) 111–119. doi: 10.1016/j.ceb.2021.01.002

García-Cabau C, *et al.* Mis-splicing of a neuronal microexon promotes CPEB4 aggregation in ASD. *Nature* 637 (2025) 496–503. <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08289-w>