

SEBBM DIVULGACIÓN

ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS

Regulación bioquímica de la mecánica de proteínas y el centenario de la IUPAC

DOI: http://dx.doi.org/10.18567/sebbmdiv_ANC.2019.10.1

Jorge Alegre-Cebollada
CNIC, Madrid



Biografía

Nacido en Zaragoza en 1980. Estudió el primer ciclo de Química en la Universidad Complutense y completó el segundo ciclo de Bioquímica (2003, premio extraordinario y nacional) y el doctorado (2008, premio extraordinario) por la misma universidad. Entre 2008 y 2014 trabajó en la Universidad de Columbia (Nueva York), periodo durante el cual caracterizó la resistencia mecánica de adhesinas bacterianas (JBC 285, 11235; PNAS 113, 2490), describió un método para detectar isomerización de puentes disulfuro en tiempo real (Nature Chemistry 3, 882), determinó que el plegamiento de proteínas guía la formación de puentes disulfuro (Cell 151, 794) y descubrió que modificaciones postraduccionales de residuos crípticos modulan las propiedades mecánicas de proteínas (Cell 156, 1235). En el CNIC, su grupo trabaja para entender el papel de la nanomecánica de proteínas en el corazón, como por ejemplo su modulación por puentes disulfuro en titina (Nature Communications 9:185).

Resumen

La IUPAC ha designado a Jorge Alegre-Cebollada (CNIC, Madrid) como el elemento Arsénico dentro de la tabla periódica de químicos jóvenes con la que conmemora su centenario. La investigación que desarrolla Jorge contribuye a entender cómo reacciones bioquímicas oxidativas regulan la nanomecánica de proteínas, en particular, de la proteína gigante titina.

Summary

The IUPAC has designated Jorge Alegre-Cebollada (CNIC, Madrid) the element Arsenic of the Periodic Table of Younger Chemists, an initiative that commemorates the 100th birthday of the IUPAC. Jorge's research focuses on the modulation of protein nanomechanics by oxidative posttranslational modifications, with a particular interest in the giant protein titin.

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

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

Hace unos meses recibí la noticia de que la [IUPAC](#) (la Unión Internacional para la Química Pura y Aplicada) me había seleccionado para representar al arsénico en la tabla periódica de químicos jóvenes (Figura 1a). La IUPAC es la autoridad mundial que define la nomenclatura de los compuestos químicos y estandariza metodologías y datos que luego son empleados por la comunidad química a nivel mundial, como los pesos atómicos de los elementos. La IUPAC se fundó en 1919 y, por tanto, está celebrando su centenario. Entre las distintas actividades organizadas para conmemorar la onomástica, se pensó en premiar a 118 jóvenes químicos con la representación de cada uno de los elementos de la tabla periódica. Se pretendía que la tabla periódica ejemplificara la variedad de disciplinas, carreras y vocaciones que aglutina la química. En la [web de la IUPAC](#), se puede comprobar que el resultado es exactamente lo que se pretendía, y animo al lector curioso a que explore la diversidad de perfiles entre los premiados.

La distinción me ilusionó mucho. ¿Por qué la IUPAC se fijó en mí? En primer lugar, porque mi mentor Álvaro Martínez del Pozo de la Universidad Complutense decidió presentar mi candidatura (¡qué importantes son los mentores!). Pero también pienso que esta distinción viene a recordarnos algo que, de tan obvio, a veces se nos olvida: la bioquímica es una rama de la química.

Esa obviedad se refleja particularmente en mi carrera científica. He tenido la fortuna de participar activamente en los primeros estudios que permitieron empezar a entender cómo señales bioquímicas modulan el comportamiento nanomecánico de proteínas. En 2006, se demostró la detección de la ruptura de un puente disulfuro individual en una proteína en tiempo real, mediante el uso de la microscopía de fuerza atómica (AFM)¹ (Figura 1b). En estos experimentos, los dominios de proteína que contienen puentes disulfuro crípticos se despliegan por la acción de una fuerza mecánica. El desplegamiento mecánico induce la exposición de puentes disulfuro hacia la solución. Por tanto, los puentes disulfuro pueden ahora ser atacados por agentes reductores presentes en la misma. Una variación sobre este ensayo permitió estudiar cómo las enzimas encargadas de formar puentes disulfuro *saben* qué cisteínas unir en una

proteína. La respuesta es sencilla: no lo saben, simplemente dejan que la proteína en cuestión lo decida en el proceso de plegamiento². Más allá del estudio de la reacción de reducción de puentes disulfuro bajo fuerza, esos estudios pioneros usando AFM permitieron abordar cómo modificaciones postraduccionales de tipo rédox regulan la mecánica de proteínas. Pensemos en el clásico ejemplo de la vulcanización del caucho, en la que el entrecruzamiento por puentes disulfuro permite su rigidificación. Encontramos que la titina, la proteína responsable de la rigidez de las fibras musculares, contiene múltiples cisteínas cuya modificación oxidativa resulta en cambios sustanciales en sus propiedades mecánicas³. Por ejemplo, la S-glutathionilación de cisteínas de titina *ablanda* la proteína, de una manera reversible⁴. Alternativamente, muchos dominios de titina tienen la capacidad de formar varios puentes disulfuro a través de cisteínas próximas en la estructura de la proteína. Estos puentes disulfuro pueden además isomerizar bajo fuerza, lo que otorga a la proteína una dinámica particular⁵. Muy recientemente se ha descrito que los puentes disulfuro permiten también que los dominios de titina replieguen a velocidades y fuerzas muy elevadas, generando trabajo mecánico que puede ser útil durante la contracción muscular⁶.

Todos estos avances se han producido gracias a sistemas *in vitro* en donde existe un gran control sobre las distintas variables experimentales en juego. Pero ahora que conocemos las opciones de regulación de las propiedades mecánicas de titina, es el momento de dar un paso más allá e intentar identificar y cuantificar esas modificaciones en un tejido nativo. Para ello, en mi laboratorio del CNIC hemos desarrollado métodos bioquímicos y de espectrometría de masas que nos han permitido cuantificar el estado de oxidación basal de titina y cómo se puede modular en distintas situaciones fisiopatológicas asociadas a cambios en el ambiente rédox de las células

musculares.

El reto no es pequeño y requiere de un abordaje multidisciplinar para caracterizar con precisión los fenotipos mecánicos inducidos por las oxidaciones mediante nuevas técnicas biofísicas más precisas y que permitan mediciones directas en rangos fisiológicos de fuerzas^{6,7}, integrar los resultados en modelos computacionales que interpreten funcionalmente los resultados⁴ y, por qué no, generar herramientas que nos permitan manipular el estado rédox de titina en modelos vivos. La promesa es poder entender mejor y quizás llegar a modular la nanomecánica de titina en la salud y en enfermedades como el infarto de miocardio o la miocardiopatía dilatada. Es posible que la IUPAC sospeche que estamos en el camino adecuado. Aunque el elemento que me ha dado de comer científicamente es el azufre, representar al arsénico tiene sus ventajas mediáticas dadas sus propiedades venenosas, tan conocidas para el gran público.

Referencias:

1. Wiita, A. P. *et al.* Force-dependent chemical kinetics of disulfide bond reduction observed with single-molecule techniques. *Proc Natl Acad Sci U S A* **103**, 7222-7227. (2006).
2. Kosuri, P. *et al.* Protein folding drives disulfide formation. *Cell* **151**, 794-806. (2012).
3. Herrero-Galán, E. *et al.* Redox regulation of protein nanomechanics in health and disease: Lessons from titin. *Redox Biology* **21**, 101074. (2019).
4. Alegre-Cebollada, J. *et al.* S-glutathionylation of cryptic cysteines enhances titin elasticity by blocking protein folding. *Cell* **156**, 1235-1246. (2014).
5. Giganti, D. *et al.* Disulfide isomerization reactions in titin immunoglobulin domains enable a mode of protein elasticity. *Nat Commun* **9**, 185. (2018).
6. Eckels, E. C. *et al.* The Mechanical Power of Titin Folding. *Cell reports* **27**, 1836-1847 e1834. (2019).
7. Pimenta-Lopes, C. *et al.* Concurrent atomic force spectroscopy. *Communications Physics* **2**, 91. (2019).

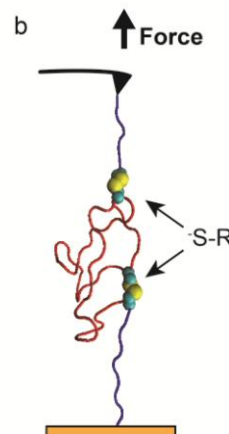


Figura. a) Tabla periódica de químicos jóvenes de la IUPAC (Copyright © 2019 International Union of Pure Applied Chemistry, Reproduced by permission of International Union of Pure and Applied Chemistry). b) Reacciones de intercambio tiol-disulfuro en proteínas bajo fuerza en un AFM.