

SEBBM DIVULGACIÓN

LA CIENCIA AL ALCANCE DE LA MANO



Modificaciones postraduccionales de proteínas:
mecanismos clave en el control de su actividad

Mª Dolores Pérez-Sala Gozalo
Centro de Investigaciones Biológicas (CIB), CSIC.

Biografía

Mª Dolores Pérez-Sala Gozalo se licenció en Medicina y Cirugía en la Universidad de Extremadura y posteriormente realizó la Tesis Doctoral en el Centro de Investigaciones Biológicas (CIB) del Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Obtuvo el doctorado por la Universidad Complutense de Madrid en 1987. A continuación realizó una estancia postdoctoral en Harvard Medical School, Boston, USA, donde desarrolló su trabajo sobre la modificación postraduccionales de proteínas por isoprenilación y metilación y el diseño y aplicaciones de inhibidores de estos procesos. A su regreso a España continuó investigando en esta línea en el contexto de la fisiopatología cardiovascular y la inflamación. Actualmente Mª Dolores Pérez-Sala es investigadora científica en el CIB y el trabajo de su grupo se centra en el estudio de la modificación de proteínas en el contexto de procesos inflamatorios y oncogénicos, y en su posible modulación con fines terapéuticos.

<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 son las efectoras de muchas funciones celulares. Las modificaciones postraduccionales de las proteínas inducen una gran variedad de cambios estructurales y funcionales y constituyen un mecanismo esencial de regulación de su actividad biológica. El conocimiento de estas modificaciones es clave para comprender la biología celular, el mecanismo de acción de muchos fármacos y para diseñar nuevas estrategias terapéuticas.

Summary

Proteins are mechanical effectors of cellular functions. Their posttranslational modification achieves the generation of a plethora of structurally and functionally different species that play varied roles in cellular physiology and pathophysiology. Knowledge of protein posttranslational modification is essential for the understanding of cell biology, the mechanisms of drug action and the design of novel therapeutic strategies.

Las proteínas son estructuras formadas por cadenas de aminoácidos, ordenados en una secuencia precisa, que adoptan una conformación tridimensional determinada pero flexible. Las proteínas pueden compararse con dispositivos mecánicos que pueden ejecutar diversas funciones, desde proporcionar a la célula su soporte estructural en el caso de las proteínas del citoesqueleto, a

favorecer reacciones químicas en el caso de las enzimas, controlar el tráfico intracelular y el flujo de sustancias entre la célula y el exterior o regular la expresión de los genes. Los genes que integran el genoma humano codifican un amplio número de proteínas diferentes que puede aproximarse a las cien mil. Sin embargo, las proteínas pueden sufrir numerosas modificaciones químicas en su estructura que tienen importantes efectos moduladores y pueden conllevar el “encendido” o “apagado” de su función biológica, alterar su localización celular, su capacidad para interactuar con otras proteínas o determinar que la proteína debe ser degradada.

Estas modificaciones que ocurren en las proteínas una vez sintetizadas se denominan modificaciones postraduccionales y pueden tener lugar mediante mecanismos enzimáticos o no enzimáticos. La naturaleza de estas modificaciones puede ser muy variada. Las proteínas pueden sufrir oxidaciones, glicosilaciones o unión de azúcares, acetilaciones, roturas de su cadena o proteólisis, unión de moléculas lipídicas, fosforilaciones, unión covalente de otras proteínas pequeñas como la ubiquitina, etc. Si tenemos en cuenta estas transformaciones, la variedad de estructuras y funciones de las proteínas aumenta hasta dar lugar a más de un millón de especies diferentes que pueden desempeñar distintas funciones en las células.

Los procesos fisiopatológicos proporcionan diversos ejemplos de

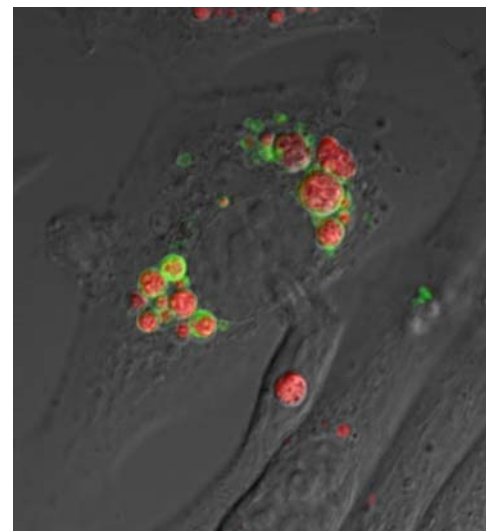
cómo la modificación postraduccional de proteínas puede contribuir a la regulación de las respuestas celulares. Durante los procesos inflamatorios, que en definitiva son respuestas de defensa del organismo ante agresiones, un complicado conjunto de modificaciones contribuye a favorecer la inflamación en los primeros momentos, en los que es necesario responder a un daño tisular o eliminar agentes patógenos. Sin embargo, en fases más avanzadas se producen moléculas que se unen a ciertas proteínas y alteran su función para conseguir que la inflamación se atenúe y, finalmente, se resuelva. En concreto, durante esta fase de resolución se producen determinadas modificaciones no enzimáticas que inactivan factores de transcripción proinflamatorios y al mismo tiempo activan proteínas citoprotectoras (1). El estudio de estas modificaciones de proteínas implicadas en los mecanismos de defensa de la propia célula puede desvelar estrategias que podemos tratar de imitar mediante abordajes farmacológicos para conseguir efectos terapéuticos.

La fosforilación de proteínas mediada por proteína quinasas es una modificación postraduccional con gran importancia reguladora. Es responsable, en muchos casos, de la activación de proteínas "en cascada", lo que conlleva la amplificación de la señal y su transmisión entre compartimentos distantes de la célula. Muchas de los estímulos que modulan el crecimiento o la muerte celular lo hacen a través de la regulación de la fosforilación de proteínas. El conocimiento detallado de algunos de estos mecanismos ha llevado al diseño de compuestos que, como en el caso de diversos inhibidores de proteína quinasas, se emplean para bloquear la proliferación de las células en terapia antitumoral o se encuentran en fase experimental con este fin. Entre las modificaciones lipídicas de proteínas se encuentra la conocida como isoprenilación,

que por lo general facilita la asociación de las proteínas con las membranas celulares y favorece que ejerzan su función en compartimentos celulares específicos (2). Esta localización y compartimentación es importante ya que alteraciones en el proceso normal de isoprenilación de algunas proteínas pueden conducir a graves enfermedades (3).

Por otra parte, se ha desvelado que el mecanismo de acción de algunos fármacos implica la interferencia con algunas modificaciones postraduccionales. Quizá uno de los ejemplos mejor conocidos sea el de las estatinas, que se emplean para reducir los niveles de colesterol, pero que también inhiben la isoprenilación de proteínas, lo cual conlleva efectos beneficiosos sobre la función cardiovascular (4). En otros casos, la modificación de proteínas juega un papel clave en los mecanismos de determinadas reacciones adversas a fármacos. En concreto, ciertos fármacos o los productos de su metabolismo, son especies reactivas capaces de unirse covalentemente a diversas proteínas y alterar su función, produciendo toxicidad celular.

Desde el punto de vista experimental, los avances técnicos en proteómica y espectrometría de masas hacen posible una caracterización cada vez más detallada del complejo panorama de las modificaciones postraduccionales de proteínas y de sus alteraciones en procesos patológicos (5). Por ello, es previsible que en los próximos años se produzcan importantes avances en el conocimiento de estos sofisticados mecanismos mediante los cuales las células controlan el funcionamiento de la maquinaria proteica. Estos avances serán fundamentales para poder diseñar nuevos abordajes terapéuticos que persigan modular las modificaciones postraduccionales y con ello la función de proteínas importantes en los procesos fisiopatológicos.



Modificación postraduccional y localización intracelular de proteínas. La localización de ciertas proteínas (verde) en la membrana de vesículas intracelulares (teñidas en rojo) depende de sus modificaciones postraduccionales, en este caso isoprenilación. Imagen modificada de (2).

Referencias

1. Díez-Dacal B, Pérez-Sala D. Anti-inflammatory prostanoids: Focus on the interactions between electrophile signalling and resolution of inflammation. *The Scientific World Journal*, 2010; 10: 655-75.
2. Pérez-Sala D, Boya P, Ramos I, Herrera M, Stamatakis K. The C-terminal sequence of RhoB directs protein degradation through an endo-lysosomal pathway. *PLoS ONE*, 2009; 4(12): e8117.
3. Pérez-Sala D. Protein isoprenylation in biology and disease: General overview and perspectives from studies with genetically engineered animals. *Front Biosci*, 2007; 12: 4456-72.
4. Rikitake Y, Liao JK. Rho GTPases, statins, and nitric oxide. *Circ Res*, 2005; 97: 1232-5.
5. Walther TC, Mann M. Mass spectrometry-based proteomics in cell biology. *J Cell Biol*, 2010; 190: 491-500.