

¿Las proteínas tienen una forma tridimensional? y eso cómo afecta mi vida?

ENRIQUE RUDIÑO PIÑERA

El Dr. Enrique Rudiño Piñera es investigador titular del Instituto de Biotecnología de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) y responsable del grupo de Bioquímica Estructural del Instituto de Biotecnología de la UNAM en Cuernavaca, Morelos. Es miembro de la Academia de Ciencias de Morelos.

Esta publicación fue revisada por el comité editorial de la Academia de Ciencias de Morelos. Las capacidades humanas para describir y comprender a nuestro entorno son realmente impresionantes, en este sentido estudiar cómo es que una molécula como una proteína puede afectar y ayudarnos a entender nuestra vida, es un tema apasionante que vale la pena analizar y comprender.

Biomoléculas ¿eso se come?

En el mundo actual es difícil no relacionar los conceptos o los hechos con una representación gráfica, o mejor aún, con una que tenga volumen, formas o incluso texturas. Esta actitud no es privativa de las artes gráficas, sino que puede encontrarse casi en toda actividad humana, siendo la ciencia, o, mejor dicho, la investigación científica, una de las actividades humanas por antonomasia. Considerando lo anterior, es importante recordar que todos los seres vivos que conocemos son producto de organizaciones armónicamente ensambladas y funcionales, y que los pequeños “tabiques” de las estructuras más importantes se conocen genéricamente como moléculas biológicas o biomoléculas. Dentro de estas biomoléculas se encuentran las proteínas, las cuales son polímeros de una veintena de moléculas más pequeñas que se conocen como aminoácidos. Las proteínas formadas a partir de estos aminoácidos tienen una influencia impresionante tanto en nuestra vida como en el proceso científico que pretende explicar las razones moleculares de cómo los seres vivos realizan las funciones que realizan (1,2,3). Cualquier lector sabe que ingerir proteínas es indispensable para aumentar nuestra masa muscular, o simplemente para mantenernos sanos, es decir, si no son parte de nuestra dieta podemos sufrir enfermedades y otros padecimientos que pueden no solo comprometer nuestro desarrollo cuando somos jóvenes, sino comprometer nuestra calidad y esperanza de vida.

¿Por qué las proteínas son esenciales en nuestra dieta?

Pero las proteínas no son solo parte fundamental de nuestra dieta, o, dicho de otra forma, son fundamentales en nuestra dieta ya que son parte crucial de la maquinaria que nos mantiene vivos. De hecho, muchas proteínas tienen la particularidad de dar lugar a estructuras tridi-

mensionales que cumplen funciones que van desde formar estructuras en nuestras células (como el colágeno, que es responsable de dar rigidez a huesos, articulaciones, músculos, piel, venas, arterias y córneas), enviar y recibir mensajes (como la insulina, que le indica a nuestras células cuando permitir la entrada de glucosa, molécula crucial como suministros de energía), permitir el acceso a compartimentos celulares (como las proteínas transmembranales y las porinas que regulan el momento en que ciertas moléculas o hasta iones, entran o salen de nuestras células), protegernos contra enfermedades (como los anticuerpos, que literalmente patrullan nuestro cuerpo en busca de agentes infecciosos y que constituyen una línea de defensa para mantenernos sanos) o ayudarnos a que las reacciones químicas que necesitamos para vivir ocurran (como las decenas de lipasas, proteasas y amilasas que nos permiten digerir grasas, otras proteínas y azúcares complejos, en nuestro sistema digestivo). Este último tipo de proteínas, se les llama enzimas, y sin ellas simplemente no habría vida, al menos no como la conocemos.

¿Cómo y para qué producir proteínas?

Actualmente, no conocemos formas de vida que no dependan de las proteínas para poder existir; de hecho, su importancia es tal, que como ya dijimos, los humanos necesitamos ingerir alimentos que las contengan para poder mantener nuestras funciones vitales y mantenernos sanos. La presencia de las proteínas es tan universal que es imposible no ingerirlas al comer vegetales, carne, leche, pan, o incluso bebidas como la cerveza, el pulque o cualquier alimento o bebida fermentado. Sin embargo, la gran mayoría de las proteínas que ingerimos deben de descomponerse hasta aminoácidos en nuestro sistema digestivo, para de esta manera permitir que nuestro cuerpo los ensamble y así sintetizar sus propias proteínas para cumplir misiones específicas en nuestro organismo. Y es que hay que recordar que las proteínas y la función de las proteínas dependen de la secuencia en la que se ensamblan esta veintena de aminoácidos y del número de ellos.

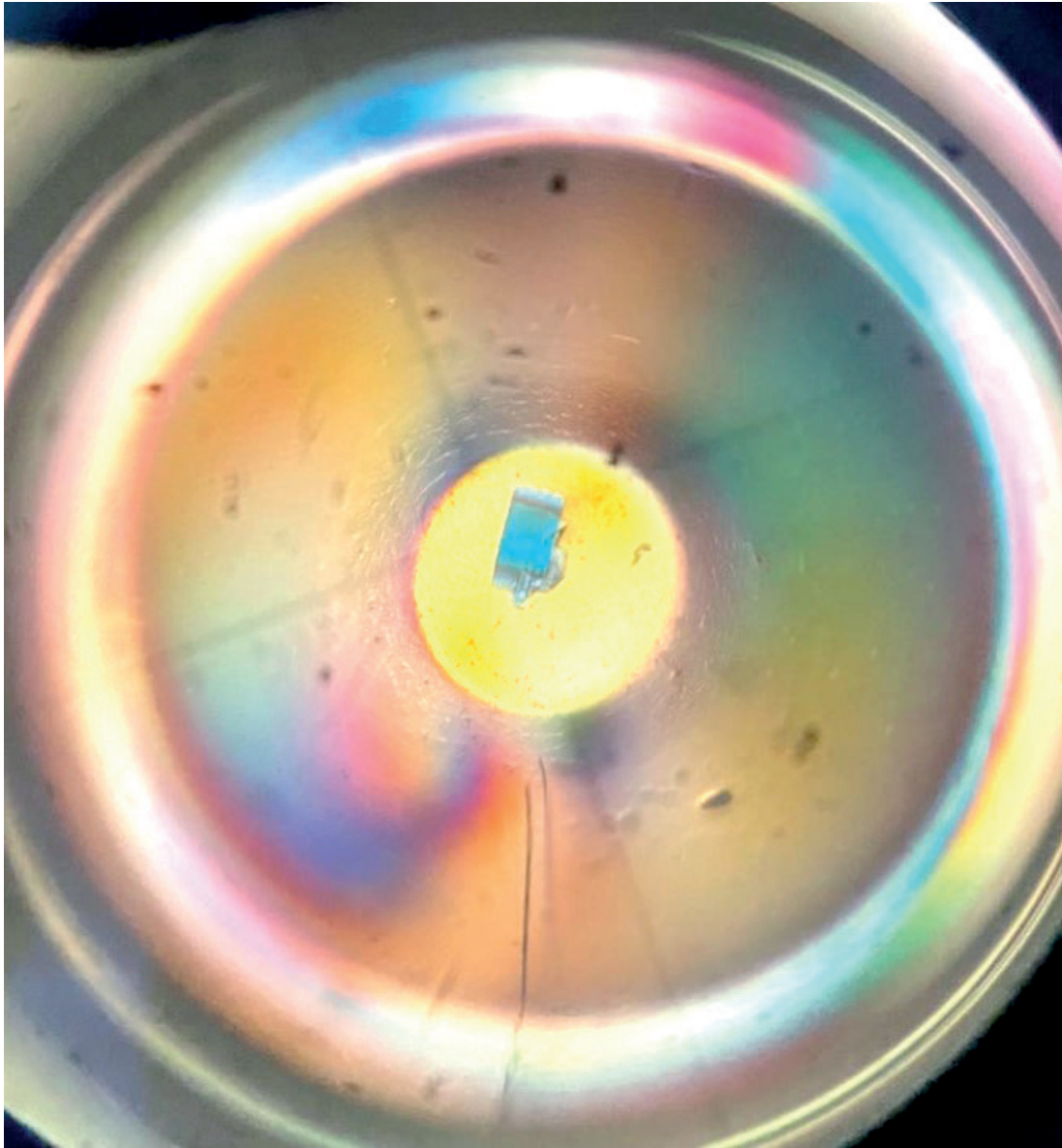
En los laboratorios científicos, y en Morelos hay muchos, cuando queremos explicar el funcionamiento de una proteína la separamos de todas las que la acompañan, para evitar que otra proteína, u otro componente, interfiera en nuestros experimentos, y a esto lo llamamos purificación de proteínas. Algo que puede sorprender a los lectores es que los científicos somos capaces de producir en el laboratorio o en la industria cantidades suficientes de una proteína para muchas aplicaciones, que van desde usarlas como medicamento, alimento, o para realizar investigaciones sobre ellas, incluyendo obligarlas a formar una estructura ordenada y casi microscópica que

llamamos cristal (Figura 1). Estas técnicas de producción de proteínas son parte de la Biotecnología Moderna (4), y se conocen genéricamente como “expresión heteróloga” (5). Se trata de manipular el ADN de un organismo -como una bacteria-, para obligarla a producir una proteína de cualquier origen, que normalmente la bacteria no producía, por ejemplo, una proteína humana, obteniéndola además en grandes cantidades. El ejemplo más difundido, por constituir uno de los primeros logros de esta tecnología, es la producción de insulina humana en bacterias, lo que permite que millones de pacientes que padecen de diabetes y son insulina-dependientes sobrevivan muchas décadas a pesar de su enfermedad. Este logro representa uno de los mayores éxitos científicos del siglo XX, habiendo revolucionado la medicina.

Pero regresando a los cristales, las proteínas pueden formar cristales, tal como ocurre con el azúcar de mesa, en el cuarzo, en el grafito, en las aleaciones metálicas o en el diamante, pero los cristales de proteína tienen una característica muy particular: en su interior tienen muchas moléculas de agua que son fundamentales para que la estructura de las proteínas se preserve. Es decir, los cristales de proteínas, a diferencia de sus “primos” formados por sales o elementos de la tabla periódica, son blandos y literalmente “aguados”. Y es esta última característica la que más aprecian los biólogos estructurales, ya que pueden usarlos como símil de lo que pasa con las proteínas en cada una de las células de los seres vivos que habitamos la Tierra (Figuras 2 y 3).

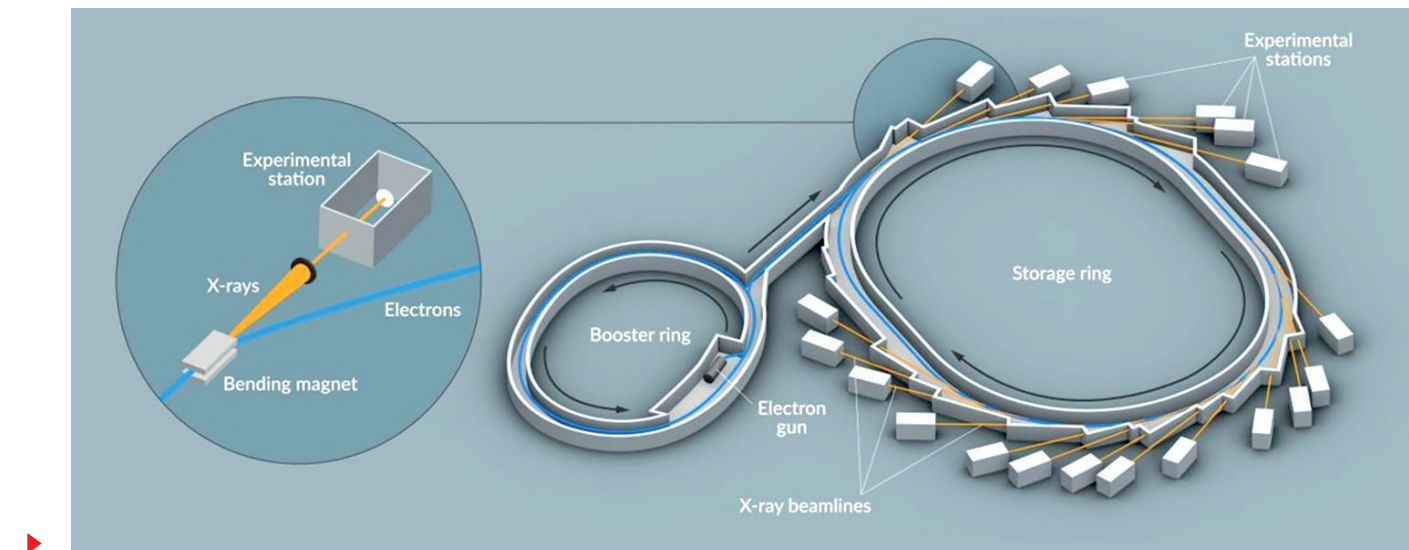


▲ LA PANTALLA DE la computadora muestra varios cristales de lisozima, una proteína que está presente en las lágrimas y en el huevo de gallina, crecido en el Instituto de Biotecnología de la UNAM, IBT, por Andrea Alejandra Cano Guerrero durante la tercera escuela de verano de investigación del IBT.

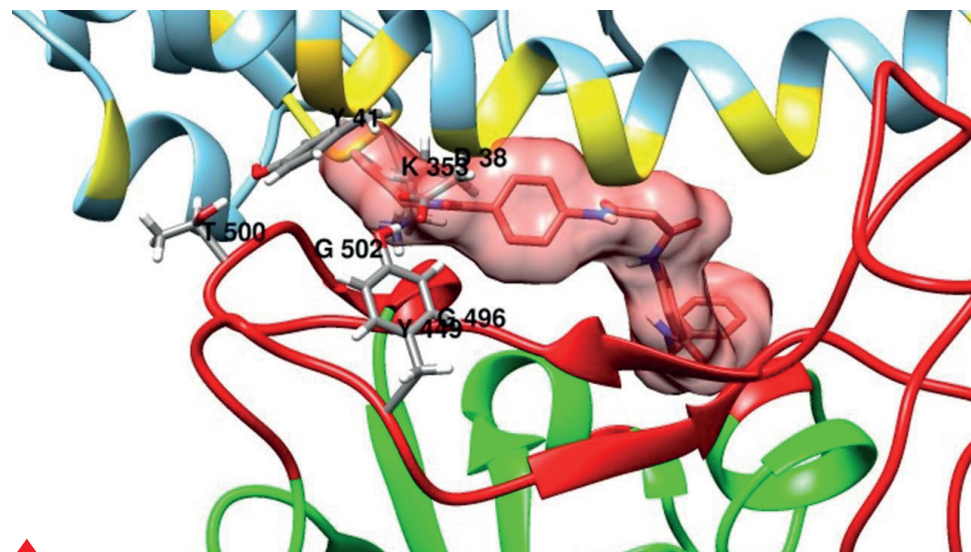


▲ CRISTAL DE LA lacasa de *Thermus thermophilus*, una proteína que se emplea en procesos industriales y de limpieza de tierras y aguas contaminadas. Su color azul se debe a su capacidad de unir iones de cobre a su estructura. Cristal crecido por Leticia León Luna como parte de su tesis doctoral.

Si en el laboratorio somos exitosos en producir suficiente proteína para poder realizar los experimentos que permiten encontrar las condiciones en que dicha proteína de lugar a un cristal, es posible ahora bombardear el cristal con rayos X para poder observar un fenómeno físico que se llama difracción, y a partir de él, poder “ver” de una manera tridimensional a las pequeñas estructuras que forman las proteínas. Por supuesto que lo anterior es una simplificación de lo que realmente ocurre



▲ LA FIGURA MUESTRA los componentes básicos de una fuente de luz sincrotrón. Los electrones producidos por una “pistola” son acelerados con ayuda de microondas. Estos electrones acelerados son desviados con arreglos de imanes, emitiendo varios tipos de luz, entre ellos rayos X. Figura tomada de <https://www6.slac.stanford.edu/research/slac-science-explained/synchrotrons>



▲ REPRESENTACIÓN COMPUTACIONAL DE la interacción entre la proteína de la espícula del virus de SARS-CoV 2 y la proteína convertidora de angiotensina humana con un posible fármaco en el medio. Figura construida por Domingo Ezequiel Tobón Pérez como parte de su tesis doctoral.

como parte de la actividad que los científicos llaman “cristalografía de proteínas”, y que implica muchas veces viajes a los laboratorios del mundo en donde existen aceleradores de partículas. Se trata de “fábricas de luz”, conocidas como “sincrotrones” (Figura 4). Lo realmente fascinante es que con esta técnica podemos “ver” estructuras que de otra forma solo podemos imaginar, ya que, por su tamaño, el ojo humano no es capaz de ver los electrones que forman parte de cada átomo de cada aminoácido de una proteína dada.

La Biología estructural y su impacto

El desarrollo de la cristalografía de proteínas revolucionó a las ciencias biológicas desde hace más de 50 años debido a que nos permite observar y comprender cómo funcionan las proteínas, o para qué o en qué condiciones lo hacen, a un nivel de detalle que literalmen-

te escapa a nuestros sentidos. Pero, una pregunta válida que el lector puede formularse es, ¿y eso afecta mi vida?, la respuesta es un claro y contundente: ¡sí, la afecta! ya que, por ejemplo, el conocer la estructura de proteínas cruciales para el desarrollo de diversas enfermedades nos permite no solo entender, sino actuar y evitarlas. Así, cientos de grupos de investigación a nivel mundial se han enfocado en cristalizar y difractor a todos y cada uno de los componentes proteicos de la entidad que nos tuvo en pandemia por dos años: el virus SARS-CoV-2 (Figura 5). Las motivaciones de este esfuerzo mundial no solo se centran en el “conocer”, sino sobre todo en el “contender” con la pandemia, y la aparición de vacunas y medicamentos que bloquean el efecto de la enfermedad son prueba de ello. Otro campo en que el conocimiento estructural de proteínas, y en especial de enzimas, ha modificado literalmente nuestra forma de vida es el desarrollo de biodegradables, que no son otra cosa que cocteles de enzimas, modificadas en el laboratorio para poder acabar con los principales causantes de las manchas en nuestras ropas: otras proteínas, lípidos y grasas. Es decir, con estos dos simples ejemplos, podemos darnos cuenta de que el conocer cómo es tridimensionalmente una proteína no solo nos ayuda a comprender la forma en que la vida funciona, sino que también nos permite llevar a cabo otra actividad humana fundamental: modificar nuestro entorno para poder mejorar nuestra calidad y esperanza de vida.

Por supuesto que la cristalografía de rayos X no es la única técnica que nos permite develar los misterios estructurales de las proteínas, existen otras como el uso de herramientas computacionales, apoyada en últimas fechas con técnicas de inteligencia artificial, la resonancia magnética nuclear aplicada a pro-

teínas en soluciones acuosas o la microscopía electrónica a temperaturas extremadamente bajas (criogénicas); pero hasta este momento, y por mucho, la técnica que nos ha permitido resolver un mayor número de misterios moleculares es la cristalografía de rayos X, y su éxito, indirectamente ha permitido el impulso de las otras técnicas mencionadas. Otra cosa que un lector que radica o está de visita en Morelos debe saber, es que nuestro estado no solo es un lugar con clima y recursos considerablemente buenos para el desarrollo humano, sino que es un importante foco de desarrollo en investigaciones científicas y tecnológicas diversas, entre las que resalta el tema de la determinación de estructura de proteínas. De hecho, Morelos es uno de los estados de la Federación que más estructuras de proteínas ha regalado al mundo, con poco más de 200 estructuras determinadas y depositadas en el *Protein Data Bank*, el banco internacional y de libre uso de estructura tridimensional de proteínas, y eso vaya que es un logro del que todos los morelenses debemos estar más que orgullosos.

Referencias

- E. Rudiño-Piñera, V. Quintero-Hernández y V.R. Juárez-González (2022). El *Protein Data Bank* (PDB) y su impacto en la investigación científica. Alianzas y Tendencias BUAP 7(25): 21-35. <https://www.aytubuap.mx/aytubuap-725/el-protein-data-bank-pdb-y-su-impacto-en-la-investigacion-C3%B3n-cient%C3%ADfica>
- A. Rodríguez-Arteaga y J. Ramírez-Ramírez (2020). Descifrando el secreto de una proteína resistente a la radiación. Biotec Mov 22: 3-7. <https://biotecmov.ibt.unam.mx/services/pdfDownloader.php?id=MjlkQl8qKiE>
- C. N. Pastor-Colón y E. Rudiño-Piñera (2020). Danza Molecular. Hypatia, 62. <https://www.revistahypatia.org/biologia-estructural-rev-62.html>
- M. Avelar Frausto y M. Ayala Aceves (2022). Científicas que abrieron brecha en la biotecnología moderna. Columna Ciencia en la Unión de Morelos. <https://acmor.org/publicaciones/cient-ficas-que-abrieron-brecha-en-la-biotecnolog-a-moderna>
- M. A. Morales y J. A. Escalante Lozada (2022). Fenazinas: mucho color, muchas funciones. Columna Ciencia en la Unión de Morelos. file:///C:/Users/rudin/Downloads/pdf_2Gj5WoHPmPlkpVGPWChNwq0m-7cjuVV3hzcMIUtpdf

Esta columna se prepara y edita semana con semana, en conjunto con investigadores morelenses convencidos del valor del conocimiento científico para el desarrollo social y económico de Morelos. Desde la Academia de Ciencias de Morelos externamos nuestra preocupación por el vacío que genera la extinción de la Secretaría de Innovación, Ciencia y Tecnología dentro del ecosistema de innovación estatal que se debilita sin la participación del Gobierno del Estado.