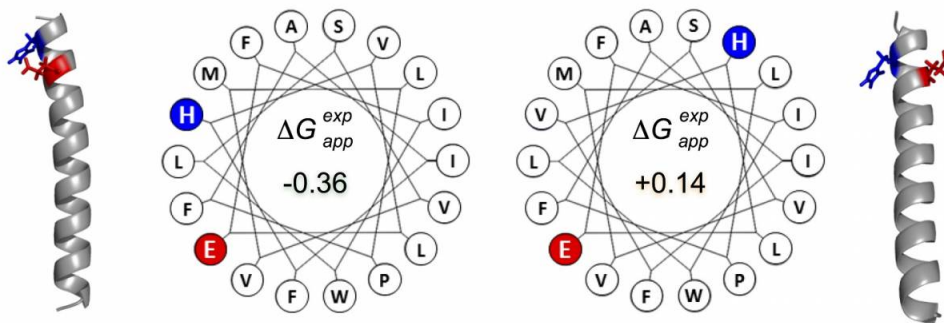


Estudian el diseño computacional de proteínas de membrana

Un nuevo estudio abre la puerta al diseño de nuevas proteínas de membrana y a la búsqueda de fármacos con los que tratar procesos patológicos en los que participan receptores y transportadores de membrana. Una de las novedades del trabajo es que ha contado con una gran base de datos de proteínas de membrana, cuya estructura ha sido resuelta a nivel atómico.

UV

11/5/2016 13:24 CEST



Coste termodinámico (ΔG_{app} , kcal/mol) de la integración en membranas biológicas de segmentos TM diseñados computacionalmente. Valores negativos son indicativos de inserción y los positivos denotan que la inserción no se realiza adecuadamente por la maquinaria celular. /

Ismael Mingarro y Carlos Baeza-Delgado

Las membranas biológicas, formadas por una doble capa de lípidos en la que se encuentran multitud de proteínas que actúan como receptores, canales y transportadores, representan la frontera entre la célula y el resto del universo. El paso de información y de moléculas de un lado a otro de la

membrana, procesos inherentes a todos los seres vivos, depende de la actividad de las proteínas integrales de membrana, por lo que no puede concebirse la vida sin la existencia de estas proteínas.

“De hecho, las proteínas de membrana representan entre el 20% y el 30% de las proteínas en los seres vivos, y además son las dianas de aproximadamente el 60% de los fármacos que están en la actualidad en el mercado”, indica Ismael Mingarro, catedrático de Bioquímica y Biología Molecular en la Universidad de Valencia y coordinador del trabajo.

En esta investigación, publicada en *Scientific Reports*, se demuestra que la eficiencia de la inserción en la membrana de estas proteínas depende de factores como la composición, la longitud o la posición de aminoácidos concretos dentro de las regiones que atraviesan la membrana.

Entre las principales conclusiones del estudio, los científicos destacan que si se tiene en cuenta no solo las proporciones, sino también la distribución de los residuos aminoácidos en las distintas posiciones dentro de la membrana, “podemos conseguir minimizar el tamaño de estas proteínas, lo que facilita su utilización en nuevas aplicaciones biotecnológicas, y que sea posible insertar secuencias con aminoácidos desfavorables para esta inserción, pero que realicen funciones específicas”, explica Mingarro. “Es decir, que nos podamos plantear dotar de nuevas funciones a estas proteínas o modular el efecto de fármacos a través de diseños racionales”, completa.

"Las proteínas de membrana representan entre el 20% y el 30% de las proteínas en los seres vivos, y además son las dianas del 60% de los fármacos que están en el mercado", dice

Asimismo los expertos destacan la buena correlación entre los datos de inserción experimentales y las predicciones obtenidas con el algoritmo computacional utilizado. “Una forma de mejorar todavía más este algoritmo sería añadir las posibles interacciones entre los aminoácidos, así como el efecto que tiene la presencia de residuos de prolina en estas regiones”, ha indicado Ismael Mingarro.

Gran base de datos de proteínas de membrana

La principal novedad que aporta esta investigación es que la información utilizada de partida se ha obtenido de una gran base de datos de proteínas de membrana cuya estructura ha sido resuelta a nivel atómico, a diferencia de otros estudios en los que las bases de datos contenían considerablemente menos proteínas y podían presentar sesgos, o estaban basadas en predicciones, no en observaciones reales.

“En nuestro caso, la información de partida proviene de proteínas nativas, que la naturaleza ha seleccionado a lo largo de la evolución conjuntamente con los componentes lipídicos que forman las membranas biológicas”, indica Carlos Baeza-Delgado, investigador predoctoral de la universidad valenciana y primer firmante del artículo, quien apunta que otra novedad del trabajo es “la confirmación estructural de los parámetros que rigen la adopción de la orientación adecuada de estas proteínas en las membranas biológicas”.

La investigación se diseñó inicialmente en el laboratorio de la Universidad de Valencia, y para su realización se contactó como colaboradores con Marc Marti-Renom (del Centro Nacional de Análisis Genómico-Centro de Regulación Genómica) y Gunnar von Heijne (de la Universidad de Estocolmo).

En la práctica, el trabajo se ha desarrollado en dos fases. En una primera, se realizó un análisis estadístico computacional de las secuencias de proteínas de membrana cuya estructura ha sido resuelta, concretamente de las partes de las proteínas insertadas en la membrana. Con los datos obtenidos de este análisis se generaron computacionalmente miles de secuencias con diferente longitud y composición de aminoácidos, pero manteniendo las proporciones y distribución por posición dentro de la membrana que se encuentran en la naturaleza.

“A continuación –explica Ismael Mingarro– calculamos la probabilidad teórica de inserción de dichas secuencias usando un algoritmo de predicción. En una segunda fase, se ha ensayado experimentalmente la inserción en la membrana de algunas de las secuencias generadas utilizando aproximaciones bioquímicas y de biología molecular”.

Además, los resultados obtenidos se validaron en dos laboratorios distintos. Así, los datos obtenidos en [el laboratorio valenciano](#) fueron contrastados en el laboratorio del profesor Gunnar von Heijne, en la Universidad de Estocolmo, a través de una estancia de investigación.

Referencia bibliográfica:

Baeza-Delgado, C. et al. "Biological insertion of computationally designed short transmembrane segments". *Sci. Rep.* 6, 23397; doi: 10.1038/srep23397 (2016).

Derechos: **Creative Commons**

TAGS

MEMBRANA | FÁRMACOS | DISEÑO | TRANSPORTADORES | RECEPTORES |
PROTEÍNAS |

Creative Commons 4.0

Puedes copiar, difundir y transformar los contenidos de SINC. [Lee las condiciones de nuestra licencia](#)