

Prefacio

Las proteínas son una parte esencial de las células y por tanto de la materia viva. De ellas dependen las diferencias que observamos entre los seres vivos, desde las bacterias a los seres humanos, pasando por los animales vertebrados y las plantas. Durante el siglo XX se descubrió que la función de las proteínas está vinculada a su estructura tridimensional (secuencia de aminoácidos \rightarrow estructura 3D \rightarrow función), es decir, la estructura es un requisito indispensable para que una proteína realice una función. Las proteínas deben adoptar una forma rígida para desempeñar tareas tales como la unión a determinadas moléculas diana, la actividad catalítica o la actividad enzimática.

Como suele ocurrir en la ciencia, también en este campo durante el siglo XX se observaron fenómenos que no encajaban con el paradigma dominante. En general, los científicos en estos casos obvian lo que no encaja y se concentran en los objetivos de sus proyectos de investigación. Normalmente aciertan, de ahí el vertiginoso progreso de la ciencia, pero no siempre es así. Este libro está dedicado a uno de esos casos excepcionales; casos en los cuales los fenómenos que no encajan, lejos de desaparecer o de ser correctamente reinterpretados, son las piedras sillares de un nuevo paradigma. Al

cabo del tiempo, una nueva forma de pensar los coloca en el sitio que les corresponde, que suele ser en primera fila. Hace 70 años, el científico Linus Pauling, investigando la producción de anticuerpos, ya especuló sobre la posibilidad de que la flexibilidad en la estructura de una proteína pudiera ser relevante para algunas de sus funciones. Pero fue un camino que quedó sin recorrer.

No ha sido hasta los últimos 20 años cuando se han identificado numerosas proteínas o regiones en estas que, careciendo de una estructura tridimensional bien definida, realizan una función. Los trabajos del profesor A. Keith Dunker y de otros investigadores han sido decisivos en este terreno para establecer que, en contra de lo aceptado durante el siglo XX, las proteínas no requieren adoptar formas rígidas para realizar sus funciones en la célula. Se estima que, por ejemplo, en los humanos, una tercera parte de las proteínas se hallan total o parcialmente desestructuradas, es decir, son proteínas que carecen, en su conjunto o en alguna de sus partes, de una estructura tridimensional estable en condiciones fisiológicas, aunque realizan importantes funciones biológicas. A estas proteínas se les conoce como *Intrinsically Disordered Proteins* (proteínas intrínsecamente desordenadas, IDP, por sus siglas en inglés). Aunque durante mucho tiempo la falta de estructura rígida se consideraba una anomalía, hoy sabemos que esa característica no impide necesariamente que las proteínas realicen una función. De hecho, a menudo resulta crucial para su funcionamiento y se considera que puede haber desempeñado un papel clave durante la evolución.

La novedad en este campo la puede comprobar el lector si acepta un simple juego, casi un reto. La búsqueda de esta característica de las proteínas en la mayoría de los libros de biología básicos actuales será seguramente infructuosa, así como su presencia en libros de divulgación, a pesar de representar un notable cambio de paradigma en biología con importantes repercusiones para la vida y para la salud. Es este un tema que queda restringido a libros y artículos especializados. Este libro, por tanto, pretende cubrir esa laguna al

ser un canal de difusión de las paradigmáticas *proteínas intrínsecamente desordenadas*. Podemos decir que la flexibilidad, la moldeabilidad o la plasticidad de la propia vida también se manifiestan en sus pequeños componentes. Por otro lado, el conocimiento de estas proteínas, tan sorprendentes como importantes, aporta una información muy valiosa sobre temas tan relevantes como el desarrollo de los organismos, la adaptación al medioambiente, la evolución o el origen de ciertas enfermedades.

Si bien en su origen se acuñó el término de *desordenadas*, considero, según lo expuesto, y así queda reflejado en el título de este libro, que es más conveniente hablar de proteínas *dúctiles* que de proteínas *desordenadas*, como se hace habitualmente. Aunque al comienzo llamó la atención el carácter desordenado respecto al orden conocido en las proteínas globulares, los estudios más recientes muestran la función positiva de estas regiones altamente moldeables. El término *ductilidad* me parece por ello más apropiado que *desorden*, dado que no se suele definir algo por aquello de lo que carece, en este caso, el orden, sino por la característica específica que distingue algo de otra cosa, en este caso, la ductilidad. En lo sucesivo, utilizaré por tanto preferentemente los términos *dúctil* y *ductilidad*, aunque, por mor del estilo y para enlazar con la bibliografía utilizada, hablaré a veces de desorden y de proteínas desordenadas.

Aclarado este punto, me gustaría cerrar este prefacio anunciando los temas que se va a encontrar el lector. Introduciré en primer lugar algunos conceptos esenciales de la biología molecular y estructural como: qué son los genes y cómo se organizan en la célula; qué son las proteínas, cómo se producen a partir de los genes, cuál es su composición y cómo es su estructura. Tras estos conceptos básicos pasaré a presentar las proteínas objeto de este libro, donde destacaré la importancia de la flexibilidad. A continuación, describiré los métodos que los científicos utilizamos para conocer la estructura de las proteínas, en especial, las propiedades de las proteínas que nos interesan, así como sus particulares

características estructurales y funcionales. Finalmente, abordaré el importante papel de las proteínas dúctiles en distintos ámbitos, tanto en el desarrollo y evolución de los organismos como en el amplio rango de enfermedades en el que están presentes. Como resulta inevitable en un campo tan emergente como este, el libro no puede cerrarse sin abordar las perspectivas del futuro más inmediato.