

El arte del modelamiento molecular de proteínas y su reconocimiento con el premio nobel de Química 2024

Alejandro Soto-Ospina¹

Cuando la mirada se centra en entender los constructos que genera la vida –y se pueden apreciar como este grupo de constructos que se conocen como moléculas que tienen una funcionalidad específica– es cuando se contempla la idea de analizar los diversos modelos y relacionarlos con el entendimiento de la vida desde un enfoque bioquímico a partir de los diversos mecanismos moleculares. Los átomos cumplen un patrón que permite relacionar diversas proporciones de combinación, las cuales se dan a partir del enlace químico que es un puente entre las diversas uniones atómicas. Esto sucede en términos de moléculas sencillas, pero en el nivel celular se pueden analizar respuestas que se relacionan con el funcionamiento de los seres vivos, allí donde incluso los fármacos pueden interactuar con esos sitios, encajando y generando una respuesta, la cual puede ser explicada como moléculas que son fichas de

rompecabezas que encajan estrictamente en los receptores que se tienen en las células para el normal funcionamiento, como se presenta en la **figura1A** y un modelo real como se presenta en la elucidación por primera vez de la enzima γ -secretasa con la proteína presenilina-2 en la **figura1B**.

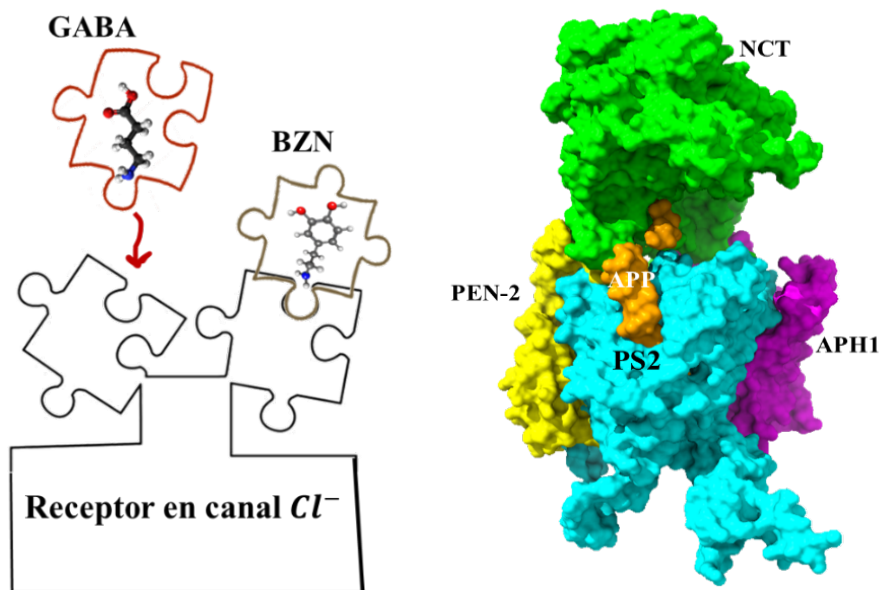
Considerando el concepto de modelo, en la **figura1A** se utiliza una analogía con los rompecabezas, ciertas moléculas pueden interactuar como ligandos para unos receptores y estos pueden modular la respuesta de ese receptor encajando estrictamente como lo hace una ficha de rompecabezas con otra, por ejemplo, el efecto sobre el sistema nervioso central que conlleva activar o bloquear los canales de cloro a nivel neuronal por el neurotransmisor Ácido γ -aminobutírico (GABA) o el fármaco benzodiazepina.

¹ Doctor en Ciencias Químicas con énfasis en Bioquímica y Neurociencias de la Universidad de Antioquia, químico de la Universidad de Antioquia. Director de Investigación y docente de tiempo completo de Unilasallista Corporación Universitaria. Líder del Grupo de Investigación en Ingeniería de Alimentos (GRIAL).

*Los autores declaran que no tienen conflicto de interés

Figura 1.

Representación de diversos modelos moleculares: A) Interacción entre un neurotransmisor y el fármaco benzodiazepina; B) Modelo tridimensional de la enzima γ -secretasa con la proteína presenilina-2 sin resolución experimental.



Nota. Elaboración propia [Soto-Ospina *et al.*, 2021].

Asimismo, como se presenta en la figura 1B, estas son las representaciones reales de una enzima en 3D construida a partir de predictores de estructura que generan modelos en formato pdb a partir de plantillas preconcebidas de fragmentos estructurales obtenidos a nivel experimental por técnicas como difracción de rayos X con monocromador, microscopía criogénica de imagen o resonancia magnética nuclear de sólidos. Estos fragmentos son ensamblados y los pedazos que pertenecen a regiones muy móviles como son los *loop's*, estos se crean de *novo* por metodologías *ab-initio* las cuales proponen una forma tridimensional a partir de la composición de aminoácidos en esa región y validando el mejor puntaje respecto a un campo de fuerza aplicado al sistema [Yang y Zhang, 2015; Kelley *et al.*, 2015; Guex y Peitsch, 1997; Soto-Ospina *et al.*, 2021].

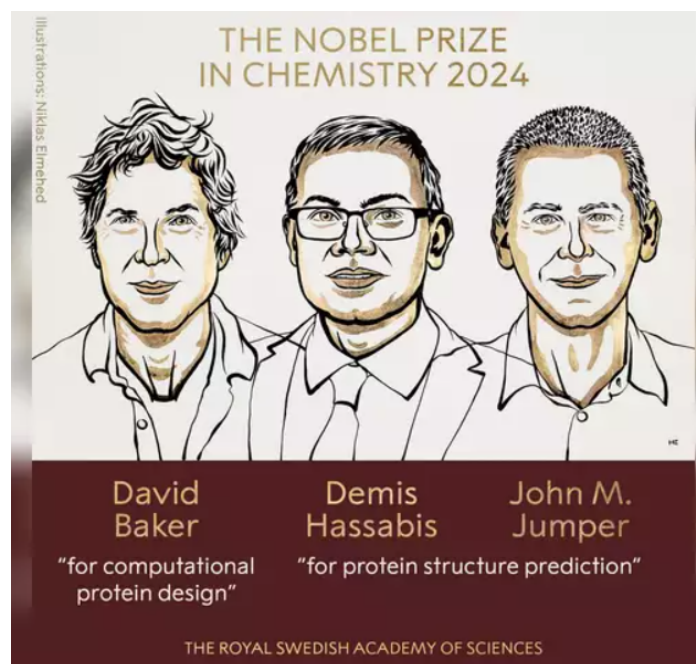
Siguiendo en otras concepciones que detallan el premio nobel de química en 2024, uno de los principales inconvenientes que había respecto al entendimiento de los sistemas a nivel celular tiene que ver con el dogma central de la biología con la traducción a proteínas que describe que la funcionalidad de las proteínas depende de la forma que adopte en el espacio; y esto es algo que los modelos tridimensionales permiten entender y analizar por parte de la biología estructural, la cual es el área de las ciencias que se encarga del entendimiento de estos sistemas y de realizar seguimientos a partir de su comportamiento y de las moléculas con las que reacciona. Los galardonados por tan magno descubrimiento, como se presenta en la **figura 2**, fueron Demis Hassabis y Jhon M. Jumper por la predicción estructural de proteínas y David Baker por el uso de las máquinas de aprendizaje para el diseño de

proteínas utilizando un enfoque computacional, lo que ha permitido ampliar la visión en torno a la generación de nuevas vacunas, entender la resistencia bacteriana, inmunomodulaciones de parásitos y enfermedades tropicales,

entender interacciones asociadas al cáncer, enfermedades neurodegenerativas e incluso evidenciar la evolución enzimática (The Royal Swedish Academy of Sciences, 2024).

Figura 2.

Galardonados con el premio nobel de Química 2024 por la real academia sueca de la ciencia



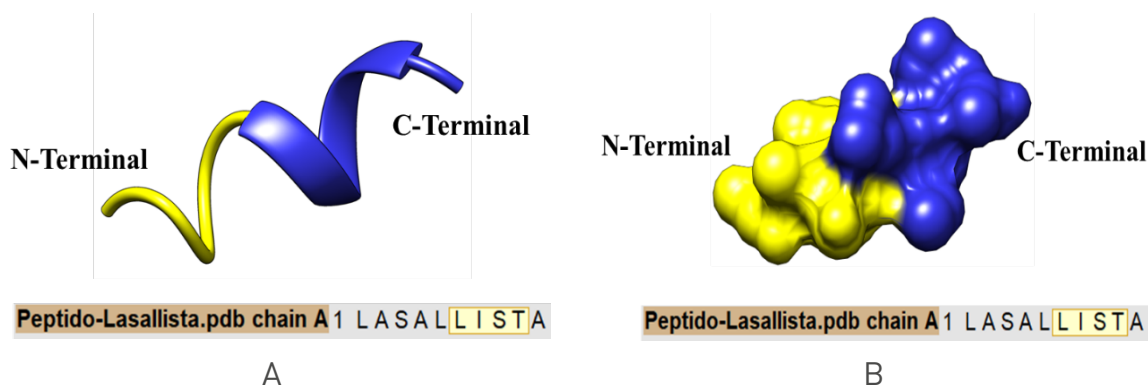
Nota. Tomada de The Royal Swedish Academy of Sciences (2024).

Finalmente, los adelantos en modelamiento molecular llegaron a un nivel muy alto, dado que solo se necesita la secuencia primaria de aminoácidos para construir un modelo, que dentro de la estructura jerárquica de las proteínas nos describe su composición considerando los aminoácidos Leucina (L), Alanina (A), Serina (S), Isoleucina (I) y Treonina (T), con el principal objetivo de resaltar el

modelo que describe la escuela educativa en el mundo a la que pertenece la revista, se procede a recrear el oligopéptido **LASALLISTA**, cuya estructura fue predicha por AlphaFold2.0 como se muestra en la **figura 3A** con representación en cintasy en la **figura 3B** para la representación en superficie (Varadi *et al.*, 2022; Jumper *et al.*, 2021; Pettersen *et al.*, 2004).

Figura 3.

Modelamiento molecular del oligopéptido LASALLISTA con los colores representativos de la Institución: A) Representación en Cintas; B) Representación en Superficie de densidad.



Nota. Elaboración propia del autor

Referencias

- Guex, N. and Peitsch, M. C. (1997). Swiss-Model and the Swiss-PdbViewer: An environment for comparative protein modeling. *Electrophoresis*, 18(15), pp. 2714-2723. Doi: 10.1002/elps.1150181505.
- Jumper, J., Evans, R., Pritzel, A., Green, T., Figurnov, M., Ronnenberger, O., Bates, R., Zidek, A., Potapenko, A., Bridgland, A., Meyer, C., Cowie, A., Ballard, A., Romera-Paredes, B., Nikolov, S *et al.* (2021). Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold. *Nature*, 596(7873), pp. 583-589. Doi: 10.1038/s41586-021-03819-2.
- Kelley, L., Mezulis, S., Yates, C., Wass, M. and Sternberg, M. (2015). The Phyre2 web portal for protein modeling, prediction and analysis. *Nat. Protoc.*, 10(6), pp. 845-58. Doi: 10.1038/nprot.2015.053.
- Pettersen, E., Goddard, T., Huang, C., Couch, G., Greenblatt, D, Meng, E. and Ferrin, T. (2004). UCSF Chimera: A visualization system for exploratory research and analysis," *J. Comput. Chem.*, 25(13), pp. 16051-612. Doi: 10.1002/jcc.20084.
- Soto-Ospina, A., Araque Marín, P., Bedoya, G. and Villegas Lanau, A. (2021). Structural Predictive Model of Presenilin-2 Protein and Analysis of Structural Effects of Familial Alzheimer's Disease Mutations. *Biochem. Res. Int.*, 2021. Doi: 10.1155/2021/9542038.
- Soto-Ospina, A., Araque Marín, P. Bedoya, G., Sepulveda-Falla, D. and Villegas Lanau, A. (2021). Protein Predictive Modeling and Simulation of Mutations of Presenilin-1 Familial Alzheimer's Disease on the Orthosteric Site. *Front. Mol. Biosci.*, 8(June), pp. 1-15. Doi: 10.3389/fmolb.2021.649990.

The Royal Swedish Academy of Sciences. (2024).

The Nobel Prize in Chemistry 2024: They cracked the code for proteins' amazing structures. <https://www.kva.se/en/news/the-nobel-prize-in-chemistry-2024/>.

Varadi, M., Anyango, S., Deshpande, M., Nair, S., Natassia, C., Yordanova, G., Yuan, D., Stroe, O., Wood, G., Laydon, A., Zidek, A., Green, T., Petersen, S., Jumper, J., Lufti, M., Clancy, E., Green, R., Vora, A., hobbs, N. *et al.*, (2022). AlphaFold Protein Structure Database: Massively expanding the structural coverage of protein-sequence space with high-accuracy models. *Nucleic Acids Res.*, 50(D1), pp. D439-D444. Doi: 10.1093/nar/gkab1061.

Yang, I. and Zhang, Y. (2015). I-TASSER server: new development for protein structure and function predictions. *Nucleic Acids Res.*, 43(W1), pp. W174-W181. Doi: 10.1093/nar/gkv342.