



Una pantalla hacia el pasado: simulando proteínas ancestrales



Ciencia al Instante

Las enzimas son proteínas que actúan como catalizadores biológicos, reduciendo la barrera de activación entre reactivos y productos de una reacción química. Entre ellas destacan las aldolasas, cruciales para la vida. Mediante acoplamiento molecular, simulamos cómo interactúan aldolasas modernas y sus ancestros predichos con distintos ligandos, viajando computacionalmente al pasado evolutivo. Los resultados revelan cómo la promiscuidad enzimática se va perdiendo mientras las proteínas evolucionan, incrementando la especificidad de los ligandos. Una ventana digital que nos permite reconstruir la historia molecular de la vida y, quizás, diseñar el futuro de nuevos fármacos.



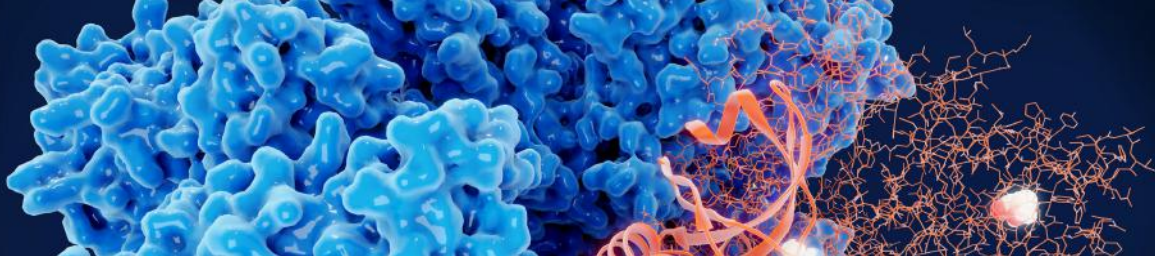
Una pantalla hacia el pasado: simulando proteínas ancestrales



La tecnología nos abre las puertas a ver el pasado

Cómo citar este artículo: González-Mendoza DA, Pérez-Zamorano B. 2026. Una pantalla hacia el pasado: simulando proteínas ancestrales. Revista Ciencia y Naturaleza (1230).





Aldolasas y su función enzimática

¿Te has preguntado cómo funciona nuestro cuerpo por dentro? La mayoría de los procesos biológicos que ocurren en nuestro cuerpo son acompañados de diferentes tipos de proteínas, dentro de las cuales hay una clase en común conocidas como enzimas. Particularmente, esta clase de proteínas actúa como catalizadores biológicos reduciendo la barrera de activación entre reactivos y productos de una reacción química. Es como si quisieras cruzar un río sin ayuda.

Esto te costaría mucho tiempo y energía. En cambio, si un puente aparece para ayudarte a cruzar el río, esta tarea se vuelve mucho más sencilla. Exactamente esto es lo que hacen las enzimas: favorecen la reacción para que se pueda hacer de una manera más sencilla y rápida.



Para esto, existe lo que se conoce como sitios activos, donde el reactivo se pegará y donde sucederá la reacción. Como puedes ver, las enzimas son un punto clave para nuestra existencia y para la gran mayoría de los organismos vivos de la Tierra. Las enzimas pueden clasificarse con base en su función, como por ejemplo las transferasas que transfieren un grupo funcional a otra molécula, hidrolasas que usan agua para romper enlaces, isomerasas que cambian la conformación de una molécula hacia su isómero, etc.



Esta clasificación se llama clasificación EC (Enzyme Commission). Como te puedes dar cuenta, las enzimas son fundamentales para el equilibrio y la existencia de todo organismo vivo. Dentro de la vasta gama de enzimas, se encuentra la clase de liasas, las cuales catalizan el rompimiento o formación de enlaces químicos sin el uso de agua ni reacciones redox.



Cada vez vamos adentrándonos más en las líasas, de las cuales se pueden distinguir las aldolasas, que son un tipo de enzima que promueve la formación o ruptura de enlaces carbono-carbono. La mayor característica de las aldolasas, estructuralmente hablando, es que son proteínas tipo barril α/β (barril TIM) formadas por láminas β centrales rodeadas por hélices α , como se observa en la Figura 1; sin embargo, este tipo de estructura es bastante común en bastantes grupos de enzimas metabólicas. Las aldolasas están presentes en animales, plantas y otros organismos vivos, sin cuya presencia no podríamos ni vivir. Debido a esto y a su gran versatilidad, un estudio de estas proteínas podría ayudar en el ámbito de la salud y el desarrollo de fármacos.

En el trabajo antecedente a este, presentado en el artículo: Aldolasas ancestrales: cuando la historia evolutiva guía el diseño, se discutió y se predijo la historia evolutiva de la clase de aldolasas mediante una recopilación de secuencias de aminoácidos provenientes del grupo de aldolasas de interés.

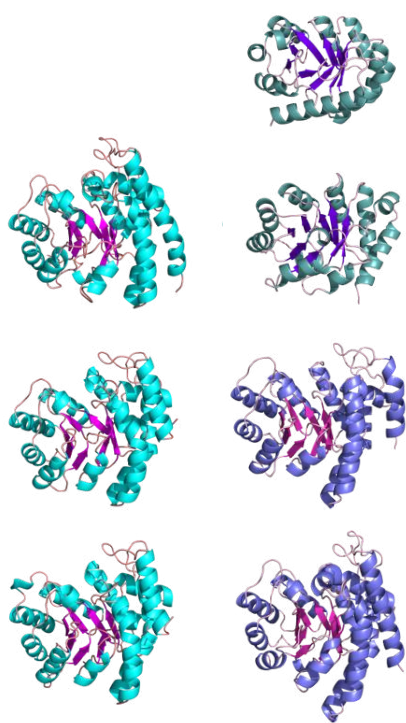


Posteriormente, se separan esas mismas secuencias con el objetivo de agruparlas en base a su estructura química y a regiones de cómo se acomoda la proteína. Es importante checar cómo se acomoda la proteína porque, dependiendo de su posición, está el cómo funciona y su lugar en el árbol filogenético.

Selección de ligandos y promiscuidad enzimática

Adentrándonos más en el mundo de las aldolasas, podemos entrar a hablar de las aldolasas tipo 1 de la subfamilia de liasas relacionadas con la N-acetilneuraminato liasa: cuáles fueron los grupos de enzimas utilizados en este estudio.

En este grupo de proteínas se encuentra conservado en todos los miembros de esta subfamilia el uso de la molécula de piruvato como reactivo o producto, al igual que otras moléculas. Cada enzima tiene su ligando con el que inicia una reacción específica, pero estas enzimas pueden funcionar con otros ligandos aunque evidentemente con menor eficiencia. A esto se le conoce como promiscuidad enzimática.



Esta promiscuidad es considerada como una de las razones por las que las proteínas empiezan a evolucionar nuevas funciones; esto es importante para el análisis que se desarrolló en este proyecto. Gracias a esta promiscuidad, se puede relacionar y reafirmar el árbol filogenético checando la afinidad con la que interactúa una aldolasa con un ligando que no es suyo y determinar posibles vías alternativas de una misma aldolasa con diferentes ligandos.

Figura 1. Miembros representativos de la subfamilia de aldolasas descritas en el texto. Los colores solo ayudan a distinguir entre la estructura interior y exterior de las proteínas.

Acoplamiento molecular

¿Pero cómo realmente interactúa una enzima con un ligando? Una idea anticuada era que un ligando era como una llave y la proteína una cerradura; sin embargo, ahora el modelo de ajuste inducido es más aceptado. Lo que nos dice este modelo es que la proteína sí tiene un espacio específico para su ligando, pero al entrar, el ligando y la proteína se ajustarán y se moverán para acomodarse mejor.



Sabiendo esto, más el funcionamiento de cómo una proteína interactúa con un ligando, podemos modelar estas interacciones y describirlas mediante modelos matemáticos. Muchas herramientas de distinta complejidad matemática pueden ser utilizadas, pero mientras más complejo sea el modelo, más tiempo o más poder de computación se necesita. Adicionalmente, mientras más grande sea la molécula, más tiempo y complejidad. Como punto de comparación, una molécula de aspirina contiene veinte átomos, mientras que las proteínas tienen grandes rangos que alcanzan los miles de átomos.

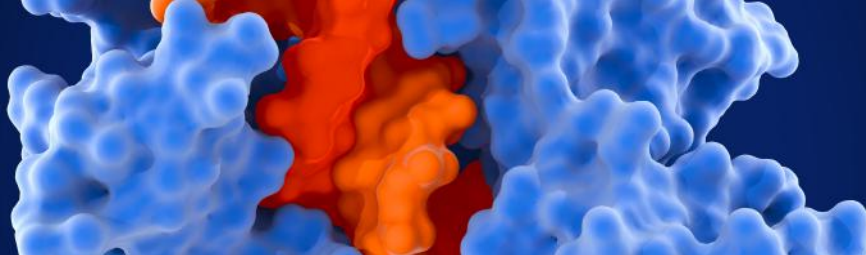
El tipo de estudio depende del tipo de información que se busca y de los factores limitantes, ya sea tiempo o recursos computacionales. Como se mencionó previamente, las proteínas son moléculas enormes y, por lo general, queremos comparar una gran cantidad de ellas.



Aquí entra el acoplamiento molecular, conocido como molecular docking en inglés; esta herramienta no utiliza mecánica cuántica, utiliza los modelos de fuerza de Newton típicos. Cada átomo es descrito por un campo de fuerza y se encuentran la posición y el acomodamiento en donde las moléculas que interactúan son de mínima energía. Mientras menos energía tenga el sistema, más estable es, y mientras más estable es, más probable que el sistema se encuentre en esa conformación.

Consideraciones de los resultados de acoplamiento molecular

Pero la energía no nos dice mucho si no sabemos el tipo de interacción que se está generando. Hay consideraciones que se tienen que tomar en cuenta con base en el resultado que buscamos.



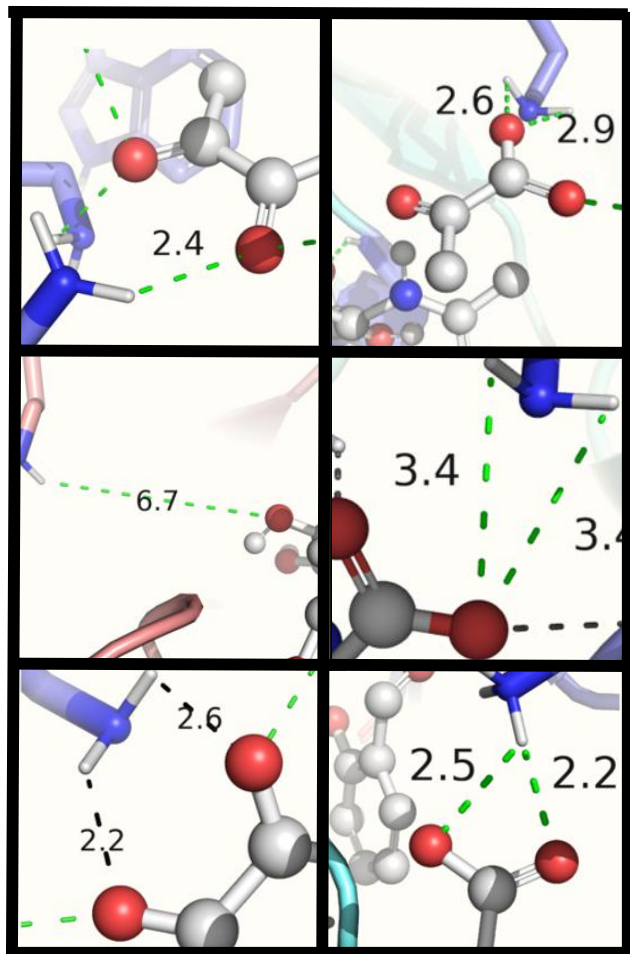
Primero es la sección de la proteína en donde se espera que se pegue el ligando, y segundo, la orientación en el espacio, en qué forma se va a pegar el ligando. Una vez que tenemos estos factores resueltos, se presenta otra limitante de la simulación: no nos puede decir lo que va a suceder después de entrar. Puede que entre, se estabilice y después salga; puede reaccionar, puede actuar como inhibidor y nunca salir; no sabemos realmente qué podría suceder después de la interacción.

Entonces, ¿por qué correr simulaciones computacionales? ¿Por qué no trabajar con las proteínas en el laboratorio? Realmente, no es un reemplazo de la realidad ni del trabajo de laboratorio; sin embargo, estas simulaciones son rápidas de correr, eficientes y pueden aplicarse a un gran número de sujetos de prueba. Más que un reemplazo, es una herramienta complementaria, ayudando a darnos una idea de lo que podemos esperar u observar sin tener que diseñar y correr experimentos de proteínas que posiblemente no tengamos.



Acoplamiento de aldolasas y sus ligandos

Considerando estos factores, podemos reunir estas dos ideas. Simulamos una proteína representativa de cada grupo de aldolasa y analizamos la interacción de esta misma con sus propios ligandos, como usar la llave de una cerradura específica, estableciendo un control por proteína, algo con el que comparar al correr las simulaciones con ligandos que no son de la proteína, usar llaves de otra cerradura para abrirla. Simultáneamente, podemos correr un segundo control sabiendo que todas las proteínas usan una molécula de piruvato como ligando. En la figura 2 podemos ver el resultado tras correr el acoplamiento molecular en seis proteínas distintas con una molécula de piruvato.

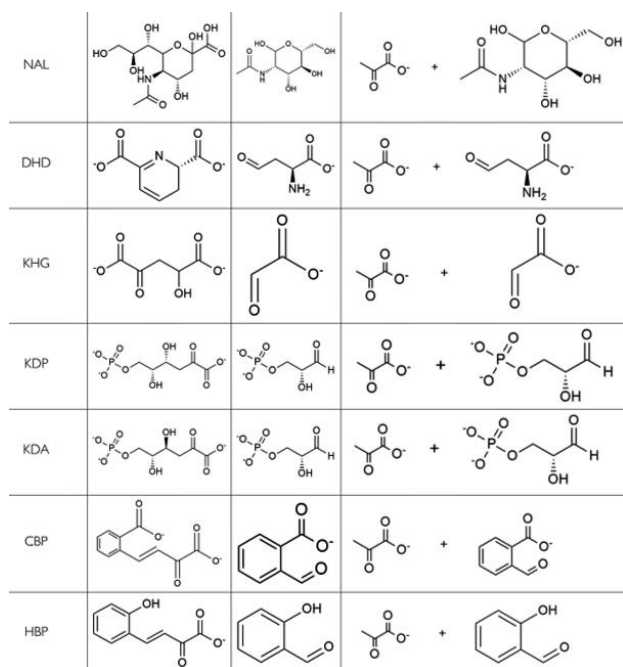
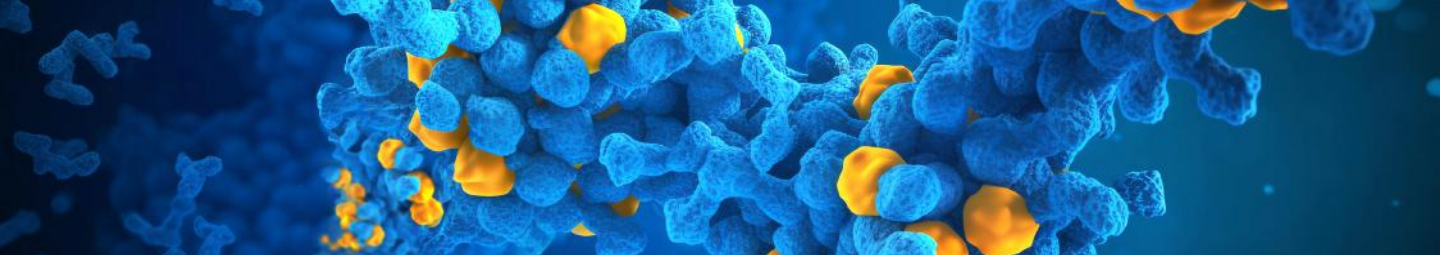


En esta figura podemos observar cómo partes de la proteína (moléculas azules) interactúan (puntos de color verde) con la molécula de piruvato a diferentes distancias relacionadas con lo favorable que es la interacción entre el piruvato y la proteína. La molécula va a sentir todas las fuerzas de la proteína, y se espera que las moléculas que forman parte del barril β mencionado previamente creen el ambiente ideal para que los ligandos entren y se enlacen a este lugar.

Figura 2. Una molécula de piruvato en el centro de distintas aldolasas. Las líneas verdes muestran las interacciones electrónicas y el número indica la distancia de la interacción en Ångströms.

Ancestros predecidos

A base del análisis evolutivo discutido en el artículo mencionado previamente, se predijeron proteínas que posiblemente serían ancestros comunes de alguna de las proteínas que fueron utilizadas en este trabajo; con el fin de comparar estas proteínas predichas con las reales, se corrieron las simulaciones con estas también. La figura 3 es una tabla que nos muestra los ligandos específicos de cada proteína utilizada, permitiéndonos comparar la similitud de los ligandos.



Todos los ligandos de las diferentes proteínas fueron acoplados a estas proteínas y se pudo encontrar un patrón bastante interesante. En general, todas las proteínas tuvieron interacciones con el piruvato similares y proteínas relacionadas mostraban interacciones similares en energía.

Figura 3. Tabla mostrando los nombres de las proteínas y sus respectivos ligandos. Hasta la derecha se encuentra la reacción que tiene uno de los reactivos con el piruvato para formar el otro ligando.

A base de estos patrones, analizamos los ancestros y encontramos patrones bastante similares. Sin embargo, el ancestro encontrado al principio de todo el árbol filogenético no mostraba ningún patrón de similitud, con niveles de energía más estables pero sin encontrarse dentro del sitio de interacción de la proteína.

Interpretando el futuro, presente y pasado

Regresemos a los temas principales que abordamos al principio y conectémoslos con los resultados que obtuvimos. La especificidad de ligandos de proteínas de grupos similares mostraba que la energía de acoplamiento de sus ligandos era muy similar, mientras que los ligandos de proteínas de grupos distintos no mostraban esa misma afinidad. Adicionalmente, todas las proteínas, incluyendo los ancestros, mostraron afinidad casi idéntica al piruvato. La única proteína que no siguió este patrón fue la proteína más ancestral, acoplándose al exterior de la proteína.



Estos resultados muestran cómo la promiscuidad enzimática se va perdiendo mientras las proteínas evolucionan, por ende, incrementando la especificidad de los ligandos que tienen un tamaño específico o contienen partes únicas en sí mismas.

Una historia sin conclusión

Mientras que estos tipos de cálculos no nos pueden decir si una reacción química va a ocurrir, definitivamente nos abren las puertas a saber más sobre las partes de la proteína que influyen al momento de estabilizar un ligando. El libro está abierto, pero siempre se puede saber más. Podemos hacer simulaciones más complejas, expandir la cantidad de proteínas a simular, y a base del pasado que simulamos, podemos planear el futuro a realizar. 🍀

Conceptos

Angstroms: Unidad de medida atómica equivalente a 0.000000000001 metros.

Acoplamiento molecular: Método de simulación donde se calcula la afinidad de una molécula al interactuar con otra. Puede ser proteína con proteína o proteína con ligando.

Base de Schiff: Imina formada por medio de una condensación entre una amina primaria y un grupo carbonilo tipo 1.

Árbol filogenético: Diagrama hipotético sobre historia y relación evolutiva

Crédito de imágenes en orden de aparición: Science Photo Library, Getty Images, Canva AI Elements Lab, vectoria, oxsvge, Mete-X, MisterAladinGo, pixabay, Pexels, notstudio, Canva Creative Studio, (Toku & Nana) with AI, TrueCreatives, Africa images, ideadesign. Los autores declaran que se utilizó la herramienta de Inteligencia Artificial ChatGPT [Link] y Grammarly [Link].

Para Consulta

- Fan J, Fu A, Zhang L. 2019. Progress in molecular docking. Quantitative Biology 7(2): 83–89. [\[Link\]](#)
- Forli S, Huey R, Pique ME, et al. 2016. Computational protein–ligand docking and virtual drug screening with the AutoDock suite. Nature Protocols 11(5): 905–919. [\[Link\]](#)
- Lawrence MC, Barbosa JA, Smith BJ, et al. 1997. Structure and mechanism of a sub-family of enzymes related to N-acetylneuraminate lyase. Journal of Molecular Biology 266(2): 381–399. [\[Link\]](#)

Agradecimientos

Extendemos nuestros agradecimientos a la institución Arkansas State University y al Molecular Evolutionary Laboratory por proveer los recursos para desarrollar y compartir este proyecto. El CVU del estudiante que recibió este apoyo es 2205172.

Dra. Verónica Reyes-Galindo

Editora Invitada.
Primer Congreso Mexicano de Evolución

Diseño de publicación: Sofia Paz



Daniel Alejandro González Mendoza

Arkansas State University Querétaro / Concordia University. Estudiante de maestría en Química Computacional en Concordia University y miembro del Molecular Evolution & Bioinformatics Laboratory (MEB Lab) en ELISIA Education Hub. Sus intereses se centran en química computacional, modelado molecular y el estudio de interacciones proteína-ligando mediante herramientas de docking molecular.

contacto: daniel.gonzalez1@astate.edu



Bernardo Pérez Zamorano

Arkansas State University Querétaro, ELISIA Education Hub, Querétaro, México. Profesor de Biotecnología en Arkansas State University Querétaro y líder del Molecular Evolution & Bioinformatics Laboratory (MEB Lab). Su investigación se centra en evolución molecular, bioinformática y evolución de proteínas, integrando filogenia, reconstrucción ancestral y análisis estructural para estudiar la diversificación funcional de proteínas.

contacto: bperezamorano@astate.edu