

Abraham Omar Rivera Ramírez, Blanca Inés García Gómez y Édgar Dantán González

El extraño caso de las proteínas multifuncionales

La frase “una proteína, una función” tiene que ser modificada a la luz del conocimiento actual. El estudio de las proteínas multifuncionales, también llamadas *moonlighting*, contribuye a entender los intrincados acertijos celulares. Éste es uno de los casos más extraños de actividad multifuncional o, como así lo plasmara Stevenson para referirse a Jekyll y Hyde, con trastorno de personalidad múltiple.

La famosa novela *El extraño caso del Dr. Jekyll y Mr. Hyde*, publicada por Robert Louis Stevenson en 1886, es una representación vívida de un trastorno psiquiátrico que hace a una misma persona tener doble personalidad, en muchas ocasiones opuestas entre sí. Tal es el caso del distinguido Dr. Henry Jekyll, quien es investigado por su amigo John Utterson, un famoso abogado londinense, por la extraña relación de Jekyll con una serie de homicidios perpetrados por el misántropo y siniestro Edward Hyde. La historia se desarrolla con sinuosas peripecias y hechos innegables, los cuales van llevando a Utterson a creer que Jekyll y Hyde son la misma persona. La novela acaba con la confesión (en una carta) de Jekyll, en la cual relata que se dio cuenta de que todos los humanos tenemos dos personalidades, que en nuestro interior habita esa dualidad inherente del bien y el mal, y que él sintió que debía separarlas para romper las cadenas que tenían entre sí. Para ello, inventó una fórmula que lo transformó en otra persona, separando la mitad buena de la mala y quedándose con esta última. Cierra la confesión avisando de su suicidio, a la vez homicidio de Hyde.

A pesar de que en 1941 George Beadle y Edward Tatum nos legaron uno de los principios básicos de la genética moderna: “un gen, una proteína”, hoy sabemos, a la luz de los nuevos descubrimientos y el avance del conocimiento, que esto no corresponde exactamente con la realidad. En el mundo de las macromoléculas, las proteínas tienen la mayor diversidad estructural y funcional dentro de la célula, y en ellas puede presentarse un fenómeno análogo al trastorno de personalidad múltiple, conocido como *moonlighting*, que en inglés se refiere a las personas que, además de sus ocupaciones cotidianas durante el día, tienen un segundo empleo por la noche.



Este fenómeno en las proteínas se reconoce como la capacidad que tienen para llevar a cabo múltiples funciones –o poseer varias personalidades que afectan su comportamiento– que, por lo general, no tienen relación alguna. Las múltiples funciones que desempeñan las proteínas de este tipo no se deben a fenómenos de fusión génica, a la actividad de fragmentos de origen proteolítico ni a variantes generadas por **splicing** (empalme de genes). Tampoco se consideran proteínas *moonlighting* a miembros de una familia de homólogos proteicos (isoenzimas) que llevan a cabo diferentes funciones, ni a aquellas proteínas que participan en múltiples funciones celulares pero que siempre desempeñan la misma función bioquímica.

Splicing
Proceso cotranscripcional (paso de ADN a ARN) en el que se remueven las secuencias intrónicas y se empalman únicamente las regiones codificantes.

Las primeras personas que observaron el fenómeno y reportaron que una proteína podría tener más de una función fueron Joram Piatigorsky y Graeme Wistow, quienes trabajaban en el Instituto Nacional para la Vista, de los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos de América. En 1989, encontraron que las proteínas estructurales del lente ocular (cristalino) en aves y reptiles se conformaban principalmente por enzimas relacionadas con el metabolismo de estos animales, como la argininosuccinato liasa, involucrada en el ciclo de la urea, la lactato deshidrogenasa, que participa en el metabolismo anaerobio de la célula, y la α -enolasa, perteneciente a la **glucólisis**. Piatigorsky inicialmente acuñó el término *gene sha-*

Glucólisis
Ruta metabólica encargada de oxidar la glucosa con el fin de extraer energía para el metabolismo celular.

ring (“compartir genes”) para describir el fenómeno; pero no fue hasta 1995 que Robert M. Campbell y Colin G. Scanes utilizaron por primera vez el vocablo *moonlighting* cuando describieron ciertos neuropéptidos que presentaban actividad inmunomoduladora y, a su vez, llevaban a cabo su función clásica, la comunicación entre células nerviosas. No obstante, es Constance Jeffery, una bióloga estructural de la Universidad de Chicago y pionera en el campo de estudio de estas proteínas, quien ha difundido ampliamente el término (Jeffery, 2014; Jeffery, 2017).

A la fecha, se han caracterizado alrededor de 500 proteínas multifuncionales, como se puede consultar en las bases de datos MoonProt y MultitaskProtDB, donde se encuentran proteínas reportadas en la literatura científica con una sólida evidencia experimental. Este grupo de proteínas no pertenece únicamente a un conjunto particular de organismos, sino que se han encontrado en los tres dominios de la vida (eucariontes, bacterias y arqueas), e incluso existen evidencias de proteínas virales con esta doble actividad (véase la Tabla 1).

Evolución de las proteínas multifuncionales

¿Cómo una proteína pudo adquirir, a lo largo de su historia evolutiva, esta doble funcionalidad? Abordar esta cuestión no resulta nada fácil; sin embar-

Tabla 1. Ejemplos de algunas proteínas multifuncionales

| Proteína | Organismo | Función principal | Función alternativa |
|---------------------|---|--|--|
| Sulfito reductasa | Planta <i>Pisum sativum</i> (chícharo) | Cataliza la reacción de reducción del sulfito (SO ₃ ²⁻) a ácido sulfhídrico (H ₂ S). | Compacta el ADN de los plásmidos en estructuras llamadas nucleoides, para controlar el proceso de transcripción. |
| Piruvato quinasa | Animal <i>Rattus norvegicus</i> (rata café) | Cataliza la reacción de oxidación del fosfoenolpiruvato a piruvato en la vía glicolítica. | Como monómero, tiene la capacidad de unirse a la hormona tiroidea triyodotironina (T ₃). |
| Aconitasa | Levadura <i>Saccharomyces cerevisiae</i> | Cataliza la conversión del citrato en cis-aconitato en el ciclo de Krebs. | Mantiene la integridad del ADN mitocondrial. |
| GroEL (Hsp60) | Bacteria <i>Enterobacter aerogenes</i> | Previene el plegamiento incorrecto de proteínas, así como asegura el correcto ensamble de polipéptidos. | Toxina paralizante probada en cucarachas del género <i>Blattella</i> . |
| Endonucleasa I-Tev1 | Virus bacteriófago T4 | Enzima que se encarga de la transferencia lateral de una secuencia intermedia (intrón) a un alelo que carece de ésta. | Autorrepresor transcripcional. |

Fuente: datos tomados y modificados de la base de datos MoonProt 2.0.

go, la manera más simple de responder sería que los organismos evolucionan haciendo uso de lo que ya está disponible. Existen dos hipótesis que no son excluyentes una de la otra para explicar el origen de este fenómeno. La primera dice que las diversas funciones de una proteína dentro de la célula podrían haber estado presentes desde su origen; la segunda sostiene que la proteína podría haber sufrido diversas modificaciones a nivel de secuencia y que esto generó un cambio sustancial en su función (Henderson y cols., 2013).

La primera hipótesis resulta un tanto difícil de reconciliar con la evolución darwiniana, ya que las diferentes funciones sólo podrían mantenerse si estuvieran fuertemente restringidas por la selección natural. Una posibilidad sería que las diversas funciones codificadas en una misma proteína estuvieran superpuestas, a tal punto que realizar una u otra función requeriría de cambios evolutivos sutiles. Ejemplo de lo anterior se da en proteínas sumamente conservadas y ubicuas, como es el caso de las enzimas involucradas en el metabolismo de los carbohidratos (azúcares), y particularmente aquellas que participan en la glucólisis. Se sabe que cinco de las diez enzimas de la vía glicolítica presentan una doble función, por lo que las pequeñas diferencias en su secuencia podrían haber permitido el cambio de una función a otra (Kim y Dang, 2005). El paisaje adaptativo de estas proteínas sería fino, sutilmente delineado, con valles poco pronunciados, pudiendo cruzar rápidamente los picos adaptativos al favorecer una u otra función alternativa.

Con relación a la segunda hipótesis, la cual dice que los cambios de función podrían deberse a una variación sustancial en la secuencia, hablaremos de un caso muy particular: la chaperonina 60 (Cpn60). Esta proteína se encuentra en algunas bacterias completamente desvinculada de su propósito original, que es asistir el plegamiento de proteínas recién sintetizadas o que han sufrido daños estructurales por algún tipo de estrés. No obstante, se ha observado que, en algunos patógenos, la expresión de las diferentes copias de Cpn60 varía a lo largo de los diferentes ciclos de infección, lo cual sugiere que estas variantes o duplicados podrían haber obtenido un cierto grado

de especialización que favoreciera la patogénesis. En este caso, el salto de una función a otra debería requerir muchos más cambios que lo anticipado por la evolución gradual, por lo que el paisaje adaptativo debería ser mucho más definido; esto es, con valles más abruptos y rugosos que indicaran una adaptación más sólida para el desempeño de estas funciones (Henderson y cols., 2013).

Esto podría deberse a que Cpn60 tiene una función esencial en la viabilidad celular, por lo que la acumulación de diversos cambios puntuales dentro de la secuencia sería muy desfavorable para el organismo, al comprometer la supervivencia, al menos que esto se viera favorecido por mecanismos que amortiguaran dichas mutaciones. Uno de estos mecanismos es la duplicación génica, una estrategia altamente recurrente en la historia evolutiva de muchas proteínas. Propuesto por Susumo Ohno en 1970, este mecanismo consiste en que, después de una duplicación génica, una de las copias, liberada de una mayor presión de selección, puede explorar neutralmente un espectro mucho más amplio de fenotipos o actividades, mientras la otra copia realiza la función ancestral. Si bien la pérdida de la función es el destino más probable para la copia de evolución libre, debido a la naturaleza **estocástica** de las mutaciones, también existe la probabilidad sumamente baja de un pequeño número de casos exitosos que pudieran dar origen a nuevas funciones.

Otra de las interrogantes que surge sobre estas proteínas es acerca de los beneficios que le aportan a la célula u organismo. Existen diversas formas en las que las proteínas multifuncionales podrían dar como resultado una ventaja evolutiva; no obstante, el mayor de los beneficios sería que al poseer proteínas con múltiples funciones un organismo tendría menos proteínas que sintetizar y, consecuentemente, menos ADN que replicar, así como coordinar la expresión de un menor número de genes, lo que disminuye enormemente el gasto de energía en sintetizar moléculas similares y evita errores en la expresión génica y en la acumulación de mutaciones: esto se traduce, a su vez, en un ahorro de energía sustancial durante el crecimiento, así como en el desempeño general del organismo.

Estocástico
Proceso cuyo comportamiento no es determinista e involucra acciones predecibles como elementos aleatorios.

Mecanismos que regulan la doble vida de una proteína

Las múltiples funciones que lleva a cabo una proteína *moonlighting* parecen agregar una dimensión extra a la –ya de por sí intrincada– complejidad celular. Para tener una idea del alcance de esto, hasta antes del año 2000 se enseñaba en los libros especializados que el genoma humano debería albergar cuando menos de 100 000 a 150 000 genes; sin embargo, un hecho sorprendente fue el haber encontrado únicamente alrededor de 30 000 de éstos. Si ahora hiciéramos el ejercicio mental de extrapolar el número de funciones llevadas a cabo por una célula humana, en relación con el número de proteínas codificadas en los genes, encontraríamos que las proteínas no alcanzarían para realizar todas las funciones posibles de una célula. Podríamos decirlo hasta en forma de proverbio: “muchas funciones, pocas proteínas y menos genes”.

El encendido o activación de una función alternativa en una proteína puede ser consecuencia de diversos factores, como son el estado oligomérico, los cambios en la localización celular, el tipo de célula que expresa la proteína o las variaciones en la concentración de algún **ligando**, **cofactor** o producto. Aunque existen diferentes formas de alternar entre una función y otra, en muchos de los casos las proteínas utilizan una combinación de métodos para cambiar sus funciones, como explicamos a continuación.

Localización diferencial

Una misma proteína puede desempeñar funciones diferentes variando únicamente su ubicación dentro de



Citocina
Agente de comunicación intercelular que activa los receptores de membrana específicos, responsables de fenómenos como la proliferación y diferenciación celular.

Ligando
Molécula pequeña que se une al centro activo de una proteína y modula su función bioquímica.

Cofactor
Componente no proteico de bajo peso molecular necesario para la actividad de una enzima.

la célula. Uno de los casos más conocidos es el de la enzima fosfoglucosa isomerasa, que cataliza la segunda reacción de la vía glicolítica en el citoplasma de las células humanas. Sin embargo, cuando la misma enzima es secretada al exterior, tiene cuando menos cuatro tareas diferentes. La primera es la función de **citocina**, ya que estimula la maduración de células B del sistema inmune para que se conviertan en células productoras de anticuerpos. Además de esta función como molécula señalizadora, actúa sobre las células nerviosas promoviendo el crecimiento y la supervivencia de neuronas espinales embrionarias (Chaput y cols., 1988). También se ha reportado que tiene actividad como factor de motilidad autocrino, el cual estimula la migración celular en células cancerosas. Por último, se conoce también su papel como un mediador de la maduración y diferenciación celular en células de leucemia mieloide humana (Xu y cols., 1996). Si consideramos que adaptarse de un ambiente intracelular a uno extracelular involucra grandes cambios conformacionales debido a las propiedades químicas del medio, la versatilidad de esta proteína puede entenderse a partir de la segunda hipótesis antes descrita.

Expresión diferencial

La expresión de la proteína en diferentes tipos celulares también es un interruptor que activa una función u otra. Por ejemplo, la neuropilina es una proteína que actúa como un receptor de superficie celular en células endoteliales, donde lleva a cabo la detección del factor de crecimiento vascular-endotelial que estimula el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos, y también es un sensor que se encarga de indicar el momento en el que las células del torrente sanguíneo necesitan ser renovadas. No obstante, cuando esta proteína es expresada en los axones de las células nerviosas, aunque se encuentra igualmente como un receptor de superficie, también detecta la presencia de un ligando diferente –la semaforina III– y, en conjunto, ambas proteínas se encargan de dirigir el crecimiento axonal.

Oligomerización

Algunas proteínas tienen una actividad enzimática como monómeros (una sola proteína) y otra muy

diferente como oligómeros (la asociación de dos o más unidades proteicas idénticas). La gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa humana, una enzima glicolítica, cuando se encuentra en su forma tetramérica (cuatro unidades de esta misma proteína), lleva a cabo la conversión del gliceraldehído 3-fosfato a 1,3-difosfoglicerato en dicha vía metabólica. Sin embargo, cuando se encuentra como monómero, esta proteína se internaliza en el núcleo de la célula, donde lleva a cabo una actividad de ADN-uracil glicosilasa, que se encarga de remover uracilos que han sido incorporados accidentalmente al ADN, puesto que es un compuesto exclusivo del ARN.

Concentración de sustrato/ligando

La función de una proteína puede variar de una a otra por la disponibilidad y cantidad de algún elemento indispensable para cada función. La aconitasa es un enzima del ciclo de Krebs que realiza su actividad catalítica únicamente cuando las concentraciones de hierro dentro de la célula son las adecuadas. Cuando la concentración de este metal se ve disminuida, la enzima pierde su actividad catalítica y adquiere un nuevo papel en la célula como una proteína de unión a elementos de respuesta a hierro. Así, es capaz de unirse a la región sin traducir 5' del ARN mensajero de la ferritina, una proteína que se encarga del almacenamiento del hierro intracelular, con lo cual se restablecen los niveles de dicho metal. La aconitasa es entonces una enzima y una proteína de unión a ARN, pero nunca ambas simultáneamente (Basilion y cols., 1994).

Diferentes sitios activos/de unión

El desempeño de múltiples funciones puede darse también por el hecho de tener distintos sitios funcionales que permiten establecer diversas interacciones. Para el caso particular de las enzimas, se denomina sitio activo a la región en el espacio de la proteína donde se llevan a cabo las diferentes reacciones químicas. Un caso sumamente sorprendente es el de la alcohol acetaldehído deshidrogenasa en la bacteria *Listeria monocytogenes*. Dicha enzima está involucrada en el metabolismo oxidativo de compuestos como el etanol, el propionato o el butanoato. Sin

embargo, esta misma proteína también es exportada a la membrana de la célula, donde cumple una función de adhesina, que le da la capacidad a *Listeria* de unirse preferencialmente a células epiteliales del intestino, un paso clave en el desarrollo de la **patogénesis** inducida por este microorganismo (Jagadeesan y cols., 2010).

Formación de complejos

Algunas proteínas forman complejos proteicos que están constituidos por proteínas distintas, a diferencia de los oligómeros formados por proteínas idénticas. Un ejemplo encontrado en la bacteria *Escherichia coli* es la tiorredoxina, la cual es de suma importancia para la síntesis de ribonucleótidos, que son los componentes primarios del material genético. Esta proteína es reclutada por el bacteriófago T7, un enemigo natural que infecta a la bacteria. Posteriormente, la enzima es incorporada como una subunidad a la ADN polimerasa viral, la cual es un complejo proteico trascendental para la replicación del material genético del virus (Mark y Richardson, 1976).

Capacidad insecticida: una actividad multifuncional de GroEL

La chaperonina GroEL conforma un grupo de proteínas encontradas en los tres dominios de la vida y tiene un papel trascendental dentro la célula, ya que es la encargada de plegar proteínas recién sintetizadas o que han sufrido daños estructurales debido a diferentes tipos de estrés, como el químico o el térmico. Sin embargo, además de sus funciones canónicas, se han reportado diferentes actividades alternativas para esta proteína. Las diversas acciones de GroEL pueden dividirse en: 1) funciones intracelulares no relacionadas con el plegamiento de proteínas; 2) localización en la superficie de la célula con función como receptor; 3) interacciones de unión a ligandos dentro o fuera de las células (receptor soluble); 4) cuando ésta es secretada, toma la función como una molécula de señalización intercelular entre una amplia variedad de células (Henderson y cols., 2013). Hasta ahora se ha examinado apenas un pequeño número de proteínas GroEL y, sorprendentemente,

Patogénesis

Proceso por el cual un patógeno (virus o bacteria) produce daño o enfermedad en su hospedero.

no todas exhiben las mismas actividades. Quizá la función más impactante de los miembros de la familia GroEL es la de mostrar actividades tóxicas en contra de eucariontes.

Los mirmeleóntidos (familia Myrmeleontidae), conocidos comúnmente como hormigas león, son depredadores capaces de paralizar a sus presas. En el aparato bucal donde se produce la saliva de la larva, se encuentra una bacteria simbiote, *Enterobacter aerogenes*. Sorprendentemente, en esta bacteria se identificó una proteína GroEL que paralizaba rápidamente y mataba a cucarachas del género *Blattella germanica* cuando éstas eran inyectadas con la proteína (Yoshida y cols., 2001).

Otro ejemplo de GroEL con actividad tóxica se estudió en la bacteria patógena de insectos *Xenorhabdus nematophila*, que se encuentra en estrecha relación de **simbiosis** con nematodos entomopatógenos del género *Sterneinema* y que habita en el intestino de estos organismos. En medios de cultivo de la cepa *X. nematophila* se encontraron vesículas provenientes de la membrana externa que contenían factores insecticidas; entre éstos, una proteína GroEL (XnGroEL) como mayor constituyente. La proteína purificada XnGroEL presentó actividad insecticida en contra del insecto plaga *Helicoverpa armigera*. Adicionalmente, se han reportado actividades insecticidas de homólogos de GroEL en otras especies de *Xenorhabdus* (*X. budapestensis* y *X. ehlersii*); éstas fueron tóxicas contra el insecto polilla *Galleria mellonella* (Kumari y cols., 2013).

Con respecto a lo anterior, cabe recordar que muchos organismos, entre los que se encuentran los nematodos entomopatógenos, forman relaciones muy estrechas con bacterias simbiotes y tienen una historia evolutiva común, por lo que parecería que, en el caso de estas bacterias entomopatógenas, GroEL ha evolucionado como un importante factor de virulencia (Kumari y cols., 2013).

Por otro lado, las toxinas con actividad insecticida provenientes de bacterias no simbióticas también se han descrito ampliamente. Tal es el caso de *Bacillus thuringiensis* (Bt), una bacteria Gram positiva patógena de insectos que produce diferentes factores de virulencia importantes para la patogénesis. Princi-

palmente están las toxinas Cry, capaces de formar estructuras oligoméricas que se dirigen a las células del intestino de las larvas y se insertan en la membrana celular, donde forman poros que inducen la lisis celular por choque osmótico. Hasta el momento, se desconoce el papel biológico de las toxinas Cry para la bacteria, y solamente se ha caracterizado su actividad entomopatógena; en ninguna toxina Cry, u otras toxinas de bacterias no simbióticas, se ha descrito una actividad multifuncional (Pardo-López y cols., 2013).

■ ■ ■ **El misterio de la chaperonina GroEL**

■ Actualmente, en el Laboratorio de Estudios Genómicos de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos (LEE-UAEM), estamos investigando proteínas que provienen de bacterias con un estilo de vida simbiote, íntimamente asociadas con pequeños gusanos microscópicos llamados nematodos, que a su vez tienen la capacidad de infectar y matar insectos. La triada formada por nematodo-insecto-bacteria representa un excelente modelo para estudiar fenómenos de relación simbiótica y coevolutivos, o bien diversos aspectos como los mecanismos que utilizan las bacterias para matar insectos. En este caso, las bacterias poseen la proteína GroEL, la cual auxilia a otras proteínas a estructurarse y también es capaz de matar a las larvas de insectos cuando se administra mediante inyección o por la vía oral. En el LEE-UAEM, utilizamos como modelo de estudio a *Galleria mellonella*, insecto plaga de los panales de abeja, y hemos caracterizado a las proteínas GroEL provenientes de cinco diferentes especies bacterianas (*Alcaligenes faecalis*, *Xenorhabdus nematophila*, *Photorhabdus luminescens*, *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*) para evaluar su efecto insecticida. Los resultados han mostrado que todas las GroEL analizadas presentan actividad insecticida; sin embargo, no todas ejercen la misma letalidad.

Por ejemplo, la GroEL de *Alcaligenes faecalis* posee una actividad muy baja (30%), sobre todo si la comparamos con la proteína aislada de *Xenorhabdus nematophila*, la cual puede matar, en menos de 48 horas, al 100% de las larvas probadas. Para corroborar que estas GroEL puedan ser consideradas pro-



teínas multifuncionales, es necesario demostrar que conservan su actividad de chaperona; es decir, que ayudan a la estructura de otras proteínas. Para esto, mediante pruebas de replegamiento de la enzima lactato deshidrogenasa, demostramos que todas las GroEL anteriormente mencionadas conservan la actividad chaperona, por lo que se pueden considerar proteínas multifuncionales.

Lo anterior nos da la pauta para preguntarnos: ¿qué hace que una GroEL sea más letal que otra? ¿Le proporciona esto ventajas evolutivas a los organismos? ¿Son las relaciones simbióticas las causantes del fenómeno *moonlighting*? ¿El mecanismo de actividad es similar al presentado por otras toxinas? Esto lo estamos respondiendo mediante el análisis y la comparación de las secuencias de ADN y aminoácidos, así como de la estructura tridimensional de las proteínas; de este modo, podremos mapear los pequeños o grandes cambios que permitan entender cómo estas proteínas ejercen su actividad alternativa, y cómo fue adquirida, para así contribuir al conocimiento del interesante mundo de las proteínas multifuncionales.

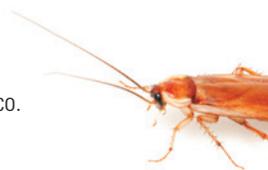
Al final, al igual que Utterson, quien con pequeñas pistas fue resolviendo el enigma en torno a Jekyll y Hyde, la contribución al conocimiento sobre la estructura y función de estas proteínas podría ayudar a responder las preguntas existentes y, así, develar el fascinante misterio que existe respecto a su personalidad múltiple.

Abraham Omar Rivera Ramírez

Laboratorio de Estudios Ecogenómicos.
Universidad Autónoma del Estado de Morelos.
abraham.rivera@uaem.mx

Blanca Inés García Gómez

Instituto de Biotecnología.
Universidad Nacional Autónoma de México.
blanca.garcia@ibt.unam.mx



Édgar Dantán González

Laboratorio de Estudios Ecogenómicos.
Universidad Autónoma del Estado de Morelos.
edantan@uaem.mx

Referencias específicas

- Basilion, J. P., T. A. Rouault, C. M. Massinople, R. D. Klausner y W. H. Burgess (1994), "The iron-responsive element-binding protein: localization of the RNA-binding site to the aconitase active-site cleft", *Proc Natl Acad Sci*, 91(2):574-578.
- Chaput, M., V. Claes, D. Portetelle, I. Cludts, A. Cravador, A. Burny, H. Gras y A. Tartar (1988), "The neurotrophic factor neuroleukin is 90% homologous with phosphohexose isomerase", *Nature*, 332:454-455.
- Henderson, B., M. A. Fares y P. A. Lund (2013), "Chaperonin 60: a paradoxically, evolutionarily conserved protein family with multiple moonlighting functions", *Biol Rev*, 88:955-987.
- Jagadeesan, B., O. K. Koo, K. P. Kim, K. M. Burkholder, K. K. Mishra, A. Aroonannual y A. K. Bhunia (2010), "LAP, an alcohol acetaldehyde dehydrogenase enzyme in *Listeria*, promotes bacterial adhesion to enterocyte-like Caco-2 cells only in pathogenic species", *Microbiology*, 156(9):2782-2795.
- Jeffery, C. J. (2014), "An introduction to moonlighting protein", *Biochem Soc Trans*, 42:1679-1683.
- Jeffery, C. J. (2017), "Protein moonlighting: what is it, and why is it important?", *Phil Trans R Soc*, 373: 20160523.
- Kim, J. W. y C. V. Dang (2005), "Multifaceted roles of glycolytic enzymes", *Trends Biochem Sci*, 30:42-150.
- Kumari, P, S. Kant, S. Zaman, G. K. Mahapatro, N. Banerjee y N. B. Sarin (2013), "A novel insecticidal GroEL protein from *Xenorhabdus nematophila* confers insect resistance in tobacco", *Transgenic Res*, 23: 99-107.
- Mark, D. F y C. C. Richardson (1976), "Escherichia coli thioredoxin: s subunit of bacteriophage T7 DNA polymerase", *Proc Natl Acad Sci*, 73(3):780-784.
- Pardo-López, L., M. Soberón y A. Bravo (2013), "*Bacillus thuringiensis* insecticidal 3-domain Cry toxins: mode of action, insect resistance and consequences for crop protection", *FEMS Microbiol Rev*, 37:3-22.
- Yoshida, N., K. Oeda, E. Watanabe, T. Mikami, Y. Fukita, K. Nishimura, K. Komai y K. Matsuda (2001), "Protein function: chaperonin turned insect toxin", *Nature*, 411:44.
- Xu, W., K. Seiter, E. Feldman, T. Ahmed y J. W. Chiao (1996), "The differentiation and maturation mediator for human myeloid leukemia cells shares homology with neuroleukin or phosphoglucose isomerase", *Blood*, 87:4502-4506.