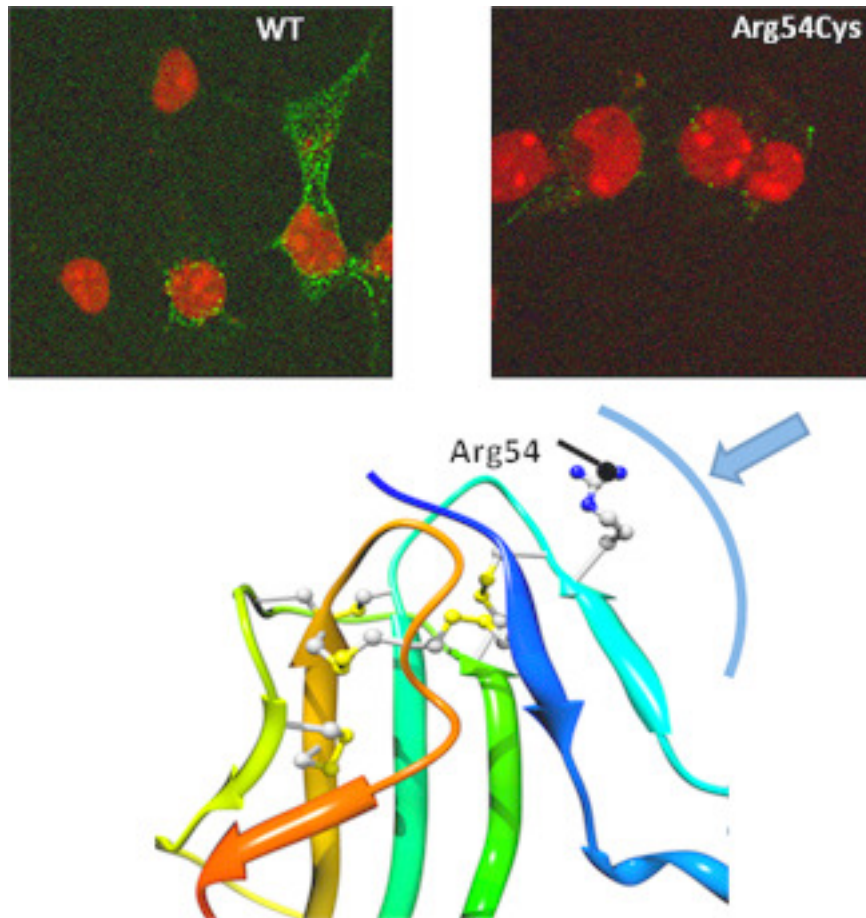


AMH-RII: visió molecular de problemes hormonals en la diferenciació sexual

02/2010 - Medicina i Salut.

En l'esser humà, la sisena setmana del desenvolupament embrionari marca l'inici de la diferenciació dels conductes genitals. A l'embrió mascle, es genera una hormona que produeix la degeneració dels conductes de Müller (l'hormona anti-mülleriana AMH), sense l'acció repressora de la qual, aquests conductes portarien a la generació de les trompes i la matriu. Una part important de la repressió d'aquesta hormona es basa en processos de fixació a les membranes cel·lulars, gràcies a un receptor específic (l'AMH-RII). Qualsevol error en aquests processos que involucren tant a l'hormona com al seu receptor, pot donar lloc a un singular fenomen d'hermafroditisme. Un equip d'investigadors de la UAB ha pogut elaborar una modelització tridimensional del receptor de l'hormona, que facilita l'estudi de les diferents mutacions que pot patir i, per tant, la comprensió d'aquesta estranya malaltia genètica.



A dalt, disminució major de la capacitat de fixació de l'AMH (verd) sobre cèl·lules contenant el receptor AMH-RII correcte (esquerra) i un mutant natural (R54C) del mateix (dreta). A baix, model extracel·lular de l'AMHRII indicant la localització del lloc d'interacció amb la hormona i el lloc de mutació del receptor. Una xarxa de ponts disulfurs importants per l'estabilització d'aquesta regió del receptor sembla afectada per la mutació.

L'hormona anti-mülleriana (AMH) té un paper fonamental en el procés de desenvolupament sexual de l'embrió mascle per la seva acció repressora sobre els conductes de Müller, uns conductes presents en els embrions d'ambdós sexes i que, al desenvolupar-se, donen lloc a parts dels òrgans genitals femella (trompes i matriu). Aquesta repressió involucra un mecanisme molecular complex, que va des de la fixació de l'AMH a la superfície de les cèl·lules dels conductes de Müller fins a la fixació d'uns complexos proteics sobre uns gens específics del DNA nuclear. Situat a sobre la membrana cel·lular, el receptor de l'hormona anti-mülleriana de tipus II (AMH-RII) és clau en aquest mecanisme ja que està involucrat en la fixació de l'hormona (en la part extracel·lular del receptor) i en l'activació dels primers enzims intracel·lulars que portaran el missatge cap al nucli (part intracel·lular d'AMH-RII). Qualsevol error en la cascada d'esdeveniments moleculars associats a l'AMH porten a un singular fenomen d'hermafroditisme, conegut com Síndrome de Conducte de Müller Persistent (SCMP) i caracteritzat per l'existència de conductes de Müller més o menys desenvolupats en individus correctament masculinitzats.

L'equip de la Prof. di Clemente de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (França) estudia la SCMP des de fa més de 25 anys i, actualment, és l'únic equip al món que en censa els casos de manera sistemàtica, analitza el genoma

dels pacients afectats i, alhora, intenta entendre els mecanismes moleculars implicats. El seu treball ha mostrat que, de 114 mutacions caracteritzades, més del 80% afecten al gen de l'hormona mateixa o al del receptor. Fins ara, però, l'absència d'estructures tridimensionals d'aquestes espècies limitava la racionalització a nivell molecular de l'efecte d'aquestes mutacions.

Investigadors del Dep. de Química i de l'Institut de Biomedicina i Biotecnologia de la UAB, van poder donar una primera visió atòmica d'una sèrie de mutacions de l'AMH-RII relacionades amb la SCMP. Mitjançant l'ús de tècniques de modelització per homologia i de dinàmica molecular, van generar uns models tridimensionals de l'AMH-RII. Aquesta modelització s'ha basat en estructures d'espècies homòlogues disponibles en la base de dades cristal·logràfiques de proteïnes. Comparant dades experimentals i els models, es mostra que les mutacions estudiades del receptor tenen conseqüències moleculars molt diverses. Certes mutacions (a la part extracel·lular) disminueixen radicalment la capacitat de fixació de l'hormona al receptor degut a un canvi conformacional en la regió de reconeixement. Altres (part intracel·lular), desestabilitzen l'estructura de la proteïna, distorsionen la zona de fosforilació o modifiquen les propietats de reconeixement d'altres receptors implicats en la cadena de transmissió del senyal.

Aquest treball multidisciplinari permet un millor coneixement de les bases moleculars d'una malaltia genètica rara. Els models estructurals generats constitueixen una base de treball per a l'estudi de noves mutacions, així com per al disseny d'experiments per l'estudi més en detall de la transmissió del senyal de l'AMH.

Jean-Didier Maréchal, Laura Masgrau

Departament de Química

Institut de Biotecnologia i Biomedicina

"Natural mutations of the anti-Mullerian hormone type II receptor found in persistent Mullerian duct syndrome affect ligand binding, signal transduction and cellular transport". Belville, C; Maréchal, J-D; Pernetier, S; Carmillo, P; Masgrau, L; Messika-Zeitoun, L; Galey, J; Machado, G; Treton, D; Gonzales, J; Picard, JY; Josso, N; Cate, RL; di Clemente, N. HUMAN MOLECULAR GENETICS, 18 (16): 3002-3013 AUG 15 2009.