

## Noves troballes en el llevat *Saccharomyces cerevisiae*

10/2009 - **Biologia.**

Investigadors de la UAB, en col·laboració amb la Universitat de Stellenbosch (Sudàfrica), acaben de descriure l'estructura de l'enzim PPC descarboxilasa (PPCDC) en el llevat *Saccharomyces cerevisiae*, organisme d'enorme interès biotecnològic i excel·lent model per a la investigació biològica. Els científics han comprovat que aquesta estructura difereix substancialment de la que hi ha en els humans, el que, juntament amb el seu caràcter d'enzim essencial, el converteix en una potencial diana terapèutica.



L'estudi, titulat "Moonlighting Proteins HAL3 and VHS3 Form a Heteromeric PPCDC with YKL088w in Yeast CoA Biosynthesis" i publicat a "Nature Chemical Biology", ha estat realitzat per investigadors del Departament de Bioquímica i de Biologia Molecular de la UAB i de la Universitat de Stellenbosch, de Sudàfrica, i coordinat pel doctor Joaquin Ariño.

El PPCDC és un enzim essencial, clau en la síntesi de Coenzima A, una molècula universalment conservada en cèl·lules eucariotes que intervé en la degradació d'àcids grassos, carbohidrats i aminoàcids en qualsevol organisme (bacteris, plantes i humans). Recentment, el gen implicat en la formació de PPCDC havia estat identificat en plantes i en humans. En ambdós casos, l'enzim és un complex homotrimeric, és a dir, format per l'associació de tres proteïnes idèntiques la interacció de les quals determina, precisament, la formació dels tres centres actius -zones de l'enzim on té lloc el procés catalític- idèntics que posseeix. Però la seva naturalesa en el llevat *Saccharomyces cerevisiae* constituïa un misteri per als investigadors, ja que aquest organisme semblava posseir tres gens potencialment capaços de codificar una PPCDC (HAL3, VHS3 i YKL088w) i, no obstant això, cap d'ells havia pogut ser associat amb aquesta funció.

Les investigacions del grup de la UAB han permès clarificar aquesta aparent paradoxa en demostrar que en *S. cerevisiae* l'enzim existeix com un heterotrimer, és a dir, està format per l'associació de 3 proteïnes no idèntiques. Una d'elles està necessàriament codificada pel gen YKL088w (el que explica la seva naturalesa essencial) i la resta poden ser dues molècules codificades per HAL3 o VHS3, o fins i tot una de cada. El centre actiu en aquest cas està constituït per aminoàcids de dues proteïnes diferents: la codificada pel gen YKL088w, que aporta una Cisteïna catalítica, i la que codifica HAL3 o VHS3, que aporten una Histidina, també indispensable en la catàlisi.

Aquest descobriment és tant o més sorprenent si es té en compte que el grup de la UAB havia descobert, en els darrers anys, una funció completament diferent per als gens HAL3 i VHS3 en *Saccharomyces cerevisiae*: reguladors de l'activitat d'una proteïna fosfatasa implicada en la tolerància salina i en el cycle cel·lular. Per tant, les proteïnes codificades per HAL3 i VHS3

són exemples de proteïnes "moonlighting", és a dir, capaces d'executar funcions completament dispars (almenys en aparença) en la cèl·lula.

Els estudis del grup del Dr. Ariño en col·laboració amb la Universitat de Stellenbosch mostren que l'estructura heterotrimèrica del PPCDC pot existir en un ampli grup de llevats englobats sota la denominació d'Ascomicetos. Aquest grup inclou no només llevats d'interès biotecnològic i industrial, com *S. cerevisiae* o *Pichia pastoris*, sinó potencials patògens, com ara *Candida albicans*. L'estructura diferent del PPCDC en aquests organismes en comparació amb l'enzim humà, juntament amb al seu caràcter d'enzim essencial, permeten considerar-lo com una potencial diana en la teràpia antifúngica.

Joaquín Ariño

Departament de Bioquímica i de Biologia Molecular

"Moonlighting Proteins Hal3 and Vhs3 Form a Heteromeric PPCDC with Ykl088w in Yeast CoA Biosynthesis". Amparo Ruíz, Asier González, Iván Muñoz, Raquel Serrano, J. Albert Abrie, Erick Strauss & Joaquín Ariño. *Nature Chemical Biology*. In press (2009).