



ACTIVITATS

TESIS

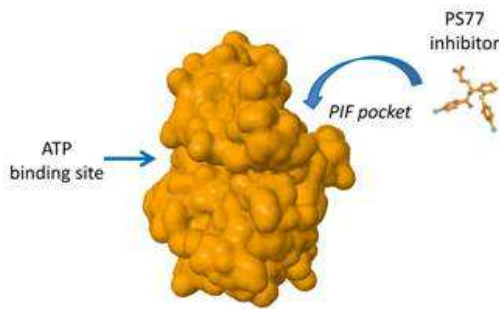
GRUPS DE RECERCA

ENTREVISTES

AVENÇOS

A FONS

BIOLOGIA

**Candida albicans Pkh kinase****02/2014 - Identificada una molècula que facilitaria l'acció dels antifúngics**

A causa de la similitud entre certes proteïnes dels fongs patògens i d'altres humans, els medicaments antifúngics actuals solen estar dirigits contra característiques que estan presents en els fongs patògens i absents en els éssers humans. Un estudi ha identificat una molècula que afecta les proteïnes fúngiques però no les seves similars humanes, obrint així la possibilitat de desenvolupar fàrmacs amb suficient especificitat com per no provocar efectes secundaris indesitjats en els pacients.

Referències

Pastor-Flores, D.; Schulze, J.O.; Bahí, A.; Giacometti, R.; Ferrer-Dalmau, J.; Passeron, S.; Engel, M.; Süß, E.; Casamayor, A.; Biondi, R.M. *PIF-Pocket as a Target for C. albicans Pkh Selective Inhibitors*. ACS Chemical Biology 8 (10): 2283-2292. 2013.

Els fongs són responsables d'infeccions sistèmiques potencialment mortals, fet que és especialment rellevant en pacients immunodeprimits. Els medicaments antifúngics actuals solen dirigir-se contra característiques que estan presents en els organismes infecciosos, però absents en els éssers humans. Seria factible, però, l'ús d'antifúngics que fossin dirigits contra proteïnes presents també en l'hoste humà, si es pogués aconseguir suficient especificitat perquè inhibissin només la diana fúngica.

Al laboratori estem interessats en la inhibició específica d'una família de proteïnes quinases fúngiques que són similars a la proteïna quinasa humana dependent de fosfoinosítidos 1 (PDK1). La PDK1 humana activa un grup d'altres quinases que exerceixen papers essencials en la regulació de processos relacionats amb el creixement cel·lular, la proliferació, la supervivència i el metabolisme. La interacció entre PDK1 i alguns dels seus substrats es produeix gràcies a una seqüència reguladora particular anomenada butxaca PIF.

Nosaltres hem utilitzat el llevat *S. cerevisiae* com un model d'altres llevats patògens, com ara *C. albicans*, ja que ambdues espècies de llevats posseeixen la família de proteïnes quinases relacionades amb PDK1, anomenada Pkh, que resulta essencial per a la supervivència cel·lular. La Pkh de fongs i la PDK1 humana són proteïnes molt similars i aquesta última pot exercir les funcions de la Pkh. S'ha demostrat que les proteïnes Pkh també participen en múltiples funcions cel·lulars del llevat. Hem demostrat, a més, que una reducció en la quantitat de Pkh de llevat fa que la cèl·lula de llevat sigui molt més sensible a compostos que alteren l'estructura de la paret cel·lular, i que l'absència de Pkh desencadena un procés de mort cel·lular programada.

La majoria dels inhibidors farmacològics de proteïnes quinases es dirigeixen contra una seqüència necessària per a la unió d'aquestes a l'ATP, un compost essencial per a la funció de les quinases. A causa de la similitud d'aquest lloc entre la majoria de les proteïnes quinases de múltiples espècies, com a inhibidors són freqüentment massa inespecífics. Així, els compostos dirigits contra lloc d'unió de l'ATP de la Pkh de fongs van també a inhibir la PDK1 humana, així com altres múltiples quinases humanes, produint efectes secundaris no desitjats.

En aquest treball hem identificat diferències rellevants entre les butxaques PIF de la PDK1 humana i de les proteïnes Pkh de llevat. Aquest fet ens ha portat a postular que la butxaca PIF de la Pkh1 de fongs podria ser una bona diana de compostos antifúngics, ja que podria proporcionar alta especificitat respecte al lloc equivalent de la PDK1 humana. De fet, hem descrit una nova molècula, PS77, que s'uneix específicament a la butxaca PIF de *C. albicans* i inhibeix preferentment Pkh de *C. albicans* sobre la PDK1 humana.

En conjunt, els nostres resultats aporten llum sobre 1) el potencial de la Pkh de *C. albicans* com una diana de compostos antifúngics, 2) la possibilitat d'utilitzar inhibidors Pkh en combinació amb fàrmacs que interaccionin amb l'estructura de la paret cel·lular dels fongs per potenciar així els seus efectes, i 3) hem demostrat que la butxaca regulador PIF de la Pkh de *C. albicans* pot ser utilitzada com a diana d'antifúngics ja que pot ser reconeguda per fàrmacs que no afecten la regió PIF de la PDK1 humana.

En qualsevol cas, el compost PS77 pot ser considerat com un punt de partida per al desenvolupament de fàrmacs. És d'esperar que en el futur es puguin utilitzar estratègies similars dirigides a seqüències reguladores d'altres proteïnes quinases d'altres organismes causants d'infeccions fúngiques i parasitàries.

Antonio Casamayor
Departament de Bioquímica i de Biologia Molecular

Antonio.Casamayor@uab.cat

AVENÇOS

Descobertes noves espècies d'endosimbionts d'insectes aquàtics

Els tricomícets són fongs i protozous simbiotes que viuen al tracte digestiu de diversos grups d'artròpodes, sobretot en els insectes aquàtics. Un projecte desenvolupat a diversos països de la Mediterrània Occidental ha donat com a resultat el descobriment d'espècies noves per al país i per a la ciència, així com de característiques inèdites en alguns organismes.

[+]

AVENÇOS

Nova espècie cactofílica de Drosophila descoberta a l'Equador

Ha estat descoberta a l'Equador una nova espècie de mosca endèmica amb taques al tòrax, *Drosophila machalilla*, el nom de la qual fa referència a una cultura prehispànica que va habitar la regió. La seqüenciació del seu genoma permetrà buscar els gens implicats en la depuració d'alcaloides tòxics, així com l'evolució de caràcters sexuals en dípters.

[+]

AVENÇOS

Creen la base de dades més extensa sobre proteïnes prioniques

PrionScan es la base de dades de proteïnes susceptibles d'agregar-se en forma de prions més extensa feta fins ara. En total, s'han quantificat 28.000 proteïnes en més de 3.200 organismes. Aquesta nova eina permetrà aprofundir en el coneixement de les funcions i la regulació dels prions a nivell genòmic i dissenyar nous prions sintètics.

[+]

AVENÇOS

Una proteïna, tres funcions

Ja fa gairebé tres dècades el descobriment de proteïnes que podien realitzar dues funcions diferents suposar un punt de ruptura en la percepció clàssica de la biologia molecular. Recentment ha estat trobat un gen d'un llevat que codifica una proteïna que realitza tres funcions, diferents però importants per mantenir la integritat genòmica.

[+]

