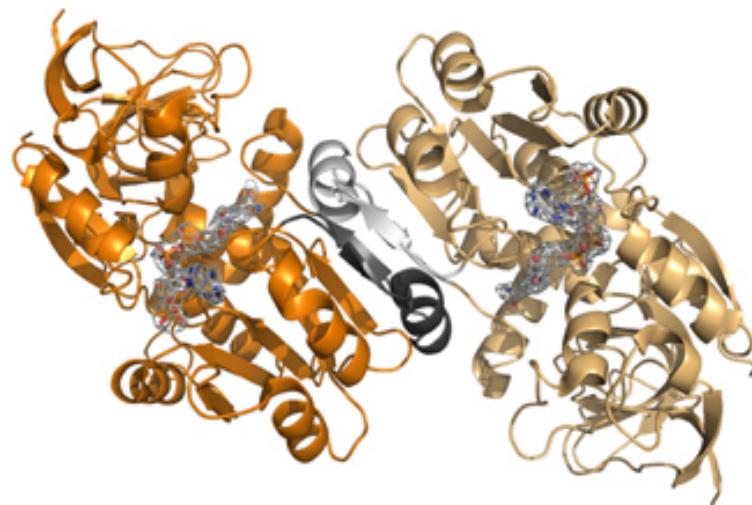


10/2009

El "guardián del genoma" y la proteína PIG3



La proteína supresora de tumores p53, llamada "guardián del genoma", regula la expresión de una gran número de genes, entre ellos el gen *PIG3*, que participan en la parada de la división celular, en la reparación del DNA y en la apoptosis o muerte celular programada. La proteína expresada por este gen, también llamada *PIG3*, era poco conocida y, desde el Departament de Bioquímica i Biología Molecular se ha caracterizado su función enzimática. Una de las dos actividades enzimáticas es la quinona reductasa, responsable de la generación de peróxido de hidrógeno, lo cual induce la muerte celular. Estos procesos están implicados en el origen de múltiples enfermedades, como el cáncer, inmunodeficiencias o enfermedades degenerativas.

La proteína supresora de tumores p53, también llamada "guardián del genoma", juega un papel clave en el control de ciclo celular. Una prueba de la importancia de p53 es que alrededor del 50% de los tumores cancerosos presentan mutaciones en esta proteína. La p53 regula la división celular, en la reparación del DNA y en la apoptosis o muerte celular programada. La relevancia de *PIG3* en la apoptosis se ha demostrado por el hecho de que mutantes de p53 que no pueden inducir la apoptosis, tampoco pueden inducir la expresión de este gen.

A pesar del interés de *PIG3*, la proteína expresada por este gen, llamada también *PIG3*, era poco conocida y, en un trabajo publicado recientemente a *The Journal of Biological Chemistry*, hemos caracterizado su estructura, hemos demostrado su función enzimática y hemos propuesto mecanismos que explican la participación de la proteína en el proceso de la apoptosis. Así, en *PIG3* hemos identificado dos actividades enzimáticas: diamida reductada y quinona reductasa. Esta última genera peróxido de hidrógeno y, en consecuencia, *PIG3* podría funcionar como proteína prooxidante, incrementando el estrés oxidativo e induciendo así la muerte celular. La resolución de la estructura tridimensional ha permitido identificar los aminoácidos que conforman el centro activo de la enzima. Estudios en modelos celulares indican que la actividad enzimática de *PIG3* es imprescindible para su acción prooxidante, y, presumiblemente, en la apoptosis.

Tanto la insuficiente apoptosis como la muerte celular acelerada, son el origen de múltiples enfermedades (cáncer, inmunodeficiencias o enfermedades degenerativas, entre otras). La información funcional y estructural aportada por el presente trabajo puede permitir el diseño de inhibidores de *PIG3* para el control farmacológico de la muerte celular.

Xavier Parès

xavier.pares@uab.cat

Referencias

"Three-dimensional structure and enzymatic function of proapoptotic human p53-inducible quinone oxidoreductase PIG3". Porté S, Valencia E, Yakovtseva EA, Borràs E, Shafqat N, Debreczeny JE, Pike AC, Oppermann U, Farrés J, Fita I, Parés X. *J. Biol. Chem.* 284, 17194-17205, 2009.

[View low-bandwidth version](#)