

06/2013

Un nuevo mecanismo de inhibición enzimática, que actúa "boca abajo"



Dos grupos de investigación del Instituto de Biotecnología y de Biomedicina y del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la UAB, dirigidos respectivamente por el Dr. Francesc X. Avilés, que hace años que estudia las carboxipeptidasas, y por el Dr. David Reverter, que lidera un grupo de cristalografía de proteínas, acaban de publicar en la revista *Structure* un trabajo en el que caracterizan la estructura tridimensional del complejo entre una forma humana de una enzima (que se produce en cáncer de próstata) y un nuevo inhibidor proteico, procedente del anélido marino *Sabellaster magnifica*. Este trabajo ha sido fruto de una colaboración entre la UAB y un grupo de la Universidad de la Habana, liderado por Maday Alonso del Rivero y María A. Chávez, esta última también profesora invitada de la UAB.

El nuevo mecanismo encontrado se trata de un inhibidor bifuncional aislado de un organismo invertebrado marino (un gusano de mar) que tiene capacidad de controlar dos de las principales

familias de enzimas proteolíticas, que son responsables de la degradación y modulación de la función de muchas proteínas de los organismos vivos.

En concreto, se ha descubierto una nueva manera de inhibir la actividad de las enzimas proteolíticas llamados carboxipeptidasas, que tienen como función la rotura limitada o total de otras proteínas o péptidos y que, así, participan activamente en procesos digestivos, de coagulación sanguínea, inmunológicos y tumorales o de maduración de hormonas y neuropéptidos en el organismo.

Concretamente, con cristalografía de rayos X y la ayuda de un sincrotrón, se ha podido resolver la estructura tridimensional detallada del complejo entre una carboxipeptidasa humana y este nuevo inhibidor bifuncional.

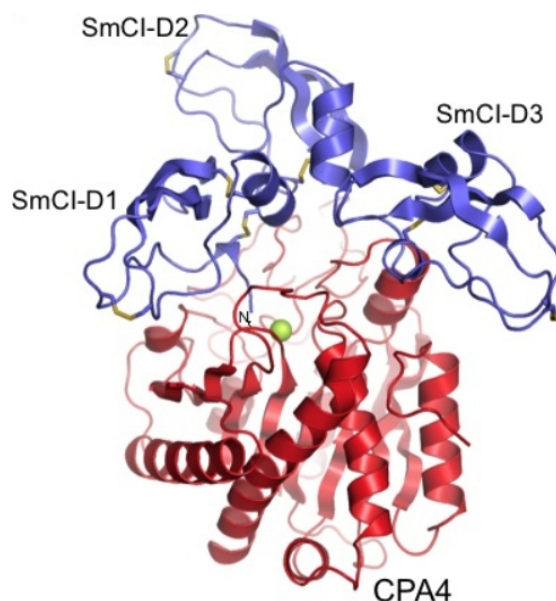


Figura: Estructura tridimensional de este nuevo inhibidor.

Se ha descubierto que, a diferencia de todos los otros inhibidores equivalentes encontrados hasta ahora, este inhibidor actúa a través de su extremo N-terminal y no del extremo C-terminal de la proteína, como sería lo normal tratándose de una carboxipeptidasa. Es la primera vez que se describe este mecanismo de inhibición a través del extremo N-terminal y representa un importante avance en el control de estas enzimas, que puede implicar el desarrollo de nuevas herramientas en el campo de la biomedicina y de la biotecnología.

Hasta ahora se conocen en detalle diferentes tipos de inhibidores de carboxipeptidasas, todos ellos de organismos evolutivamente distantes, pero que comparten el mismo mecanismo de actuación. La estructura tridimensional de este nuevo inhibidor, procedente de un bonito anélido tropical marino llamado *Sabellastarte magnifica* (una especie de flor de mar, de origen animal), nos revela a resolución atómica del mecanismo inhibición mencionado.

El análisis estructural de la interacción enzima/inhibidor, realizado por cristalografía de

proteínas, es una herramienta muy válida para poder diseñar pequeños compuestos que pueden interferir en la actividad enzimática, de gran interés en la industria farmacéutica-biomédica y biotecnológica. Cabe añadir que para la realización de este trabajo se ha utilizado luz del sincrotrón, en este caso en las instalaciones de Grenoble, ya que se realizó antes de que se pusiera en funcionamiento el nuevo sincrotrón ALBA tan cercano a la UAB.

David Reveter, Francesc Xavier Aviles.

david.reverter@uab.cat / FrancescXavier.Aviles@uab.cat

Referencias

Alonso Del Rivero M, Reytor ML, Trejo SA, Chávez MA, Avilés FX, Reverter D. A Noncanonical Mechanism of Carboxypeptidase Inhibition Revealed by the Crystal Structure of the Tri-Kunitz SmCI in Complex with Human CPA4. *Structure*. 2013 Jun 5. Doi:10.1016/j.str.2013.04.021

[View low-bandwidth version](#)