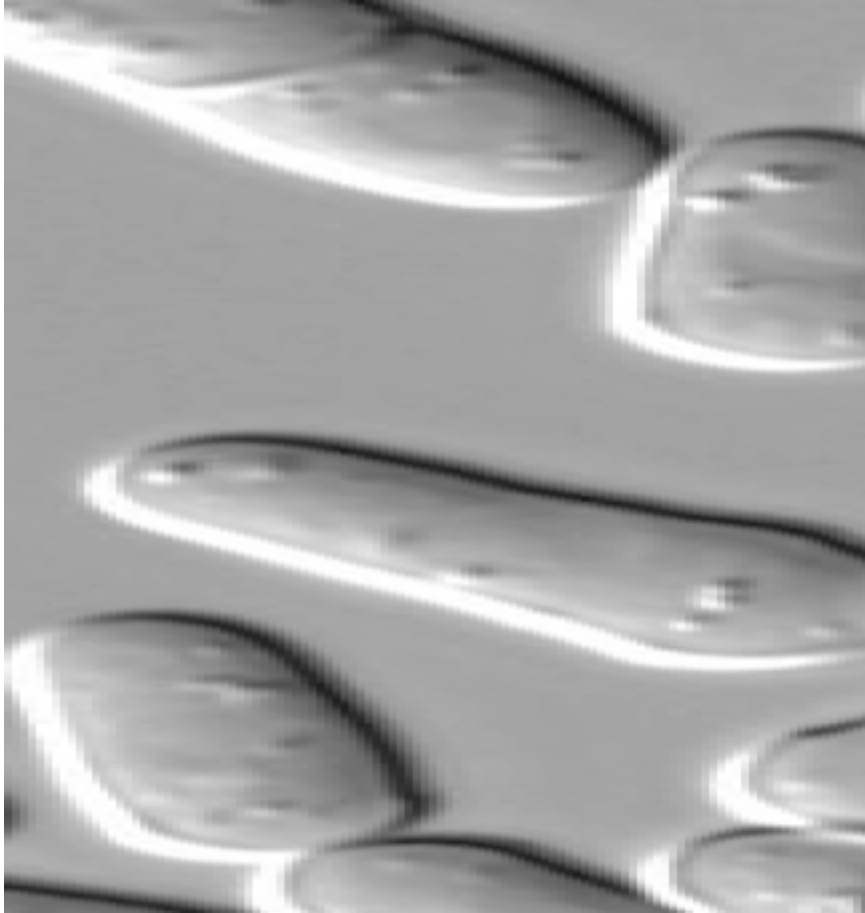


## Una proteïna, tres funcions

01/2014 - **Biologia.** Ja fa gairebé tres dècades el descobriment de proteïnes que podien realitzar dues funcions diferents va suposar un punt de ruptura en la percepció clàssica de la biologia molecular, desafiant el concepte "una proteïna, una funció". Recentment, un equip internacional liderat per investigadors de la UAB ha trobat en un llevat un gen que codifica una proteïna que realitza tres funcions, diferents però importants per mantenir l'estabilitat genòmica i evitar la ruptura del DNA.



Llevat de fissió *Schizosaccharomyces pombe*.

Fins i tot molt després que la hipòtesi d'"un gen, un enzim", proposada el 1941 per Beadle i Tatum, fos arraconada pel descobriment del fenomen de *splicing* gènic, el concepte d'"una proteïna, una funció" es va mantenir ferm com una veritat fonamental de la biologia molecular durant molts anys. No obstant això, el descobriment a finals de la dècada dels 80 de proteïnes que podien exercir dues funcions completament diferents, va suposar un punt de ruptura en la percepció clàssica de la biologia. Aquest tipus de proteïnes van ser denominades per Constance Jeffery el 1999 "proteïnes *moonlighting*", en referència a l'accepció del verb "*to moonlight*" (estar pluriempleat, o tenir més d'un treball). Aquest terme ha estat àmpliament acceptat, sobretot tenint en compte que en els últims 15 anys han aparegut nombrosos exemples d'aquestes proteïnes. L'existència de proteïnes *moonlighting* dota de més variabilitat el potencial de codificació d'un genoma. Una altra font de variabilitat és la fusió de gens. En aquest procés, dos gens que estan normalment separats apareixen units en determinades espècies, produint per tant una única proteïna. Si la fusió és avantatjosa, el succés roman en el genoma de l'espècie. Freqüentment els gens que es fusionen compleixen funcions relacionades (enzims d'una mateixa via metabòlica, etc.). El Grup de Biologia Molecular de Llevats de la UAB va publicar el 2009 un interessant exemple de proteïna *moonlighting* en el llevat *Saccharomyces cerevisiae*. La proteïna Hal3, que havia estat caracteritzada per aquest mateix grup com una proteïna reguladora d'un enzim (una fosfatasa exclusiva de fongs, important en l'homeòstasi de cations), va resultar formar part d'un complex enzimàtic, amb activitat descarboxilasa, necessari per a la síntesi d'una molècula essencial i universal: el Coenzim A. Les investigacions van continuar explorant el possible paper *moonlighting* de proteïnes similars a Hal3 en altres organismes. Això els va portar a identificar en un altre llevat molt diferent, el llevat de fissió *Schizosaccharomyces pombe*, un gen sorprenent: mentre en la primera meitat codificava una proteïna semblant a Hal3, la segona meitat clarament contenia l'enzim timidilat sintasa (TS). L'activitat TS és necessària per sintetitzar timina, una de les peces que constitueixen el DNA, i representa una important diana en la teràpia contra el càncer.

El grup de la UAB, dirigit pel Dr. Joaquín Ariño, ha encapçalat un equip internacional que ha aclarit el paper de la proteïna codificada per aquest gen de *S. pombe* (que l'equip va denominar *Sp hal3*). El resultat del treball, publicat recentment a

la revista *Molecular Microbiology*, demostra que *Sp hal3* és capaç de regular la fosfatasa de *S. pombe*, codifica l'activitat descarboxilasa que contribueix a sintetitzar Coenzim A i, finalment, exhibeix funció timidilat sintasa. Per tant, *Sp hal3* és un gen que codifica una proteïna amb tres funcions totalment diferents, com a resultat d'una fusió gènica que va involucrar a una proteïna *moonlighting*. Quin pot ser l'avantatge resultant de coordinar aquestes tres activitats en una mateixa proteïna? Encara que seran necessaris estudis més profunds per arribar a demostrar-ho, els investigadors criden l'atenció sobre el fet que tant l'alteració de l'homeòstasi de cations, com la insuficient síntesi de Coenzima A, com anomalies en els nivells de nucleòtids (causades, per exemple, per bloqueig de l'activitat TS) tenen un resultat comú: inestabilitat genòmica i ruptura del DNA. Per això, la reunió d'aquestes tres funcions en una mateixa proteïna podria contribuir eficaçment al manteniment de la integritat genòmica.

Joaquín Ariño

Grup de Biologia Molecular de Llevats

Molero, C.; Petrényi, K.; González, A.; Carmona, M.; Gelis, S.; Abrie, J.A.; Strauss, E.; Ramos, J.; Dombradi, V.; Hidalgo, E., i Ariño, J. The Schizosaccharomyces pombe fusion gene hal3 encodes three distinct activities. *Molecular Microbiology* 90(2): 367-382. 2013.