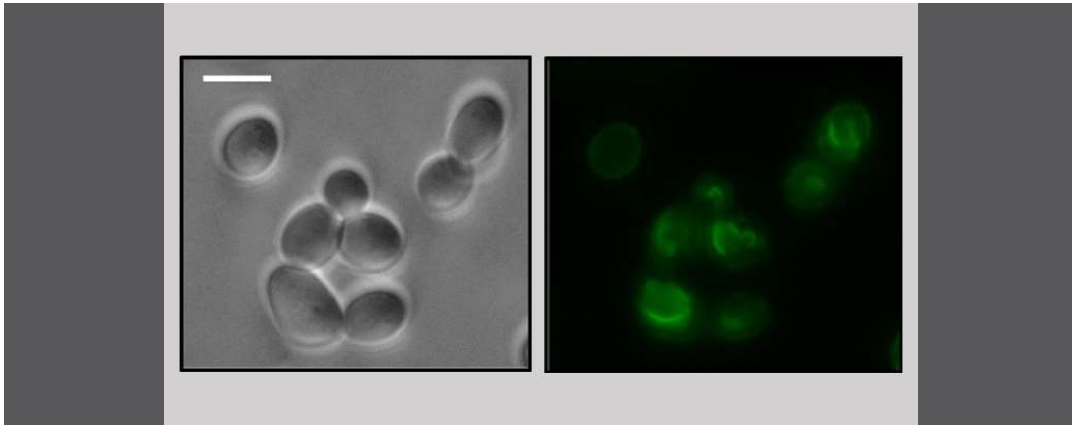


06/03/2023

Descoberta una seqüència predictora de proteïnes multifuncionals en llevats



El laboratori de Biologia Molecular de Llevats de la UAB ha descobert durant la seva recerca diferents proteïnes susceptibles d'ésser multifunció, concretament les Hal3 i Vhs3, que regulen una proteïna fosfatasa i a més poden formar un enzim clau per a la síntesi del coenzim CoA. Recentment han demostrat que una curta seqüència d'aquestes proteïnes pot actuar com a predictor de la seva multifuncionalitat.

La clàssica noció que a les cèl·lules una proteïna equival a una funció s'ha vist dràsticament alterada des que fa uns 40 anys es van començar a trobar evidències que certes proteïnes podien complir funcions totalment diferents en una mateixa cèl·lula. Aquest tipus de proteïnes es van anomenar multifuncionals (o proteïnes *moonlighting*). El laboratori de Biologia Molecular de Llevats de la UAB va descobrir fa uns anys un cas notable, el de les proteïnes Hal3 i Vhs3. Hal3, i posteriorment Vhs3, es van identificar com a reguladors negatius d'una proteïna fosfatasa, Ppz1 (descoberta al nostre propi laboratori). Aquesta fosfatasa té un paper crucial en el manteniment dels fluxos de cations sodi i potassi i ha estat identificada com un determinant de virulència en alguns fongs patògens. Sorprenentment, però, mentre que Ppz1 és una fosfatasa que es troba exclusivament en llevats i fongs, era possible identificar proteïnes amb una alta similitud a la zona central de Hal3 o Vhs3 a qualsevol organisme, des d'humans fins a bacteris.

Una peça clau d'aquest trencaclosques va aparèixer quan es va descobrir que la proteïna relacionada amb Hal3 a la planta *Arabidopsis thaliana* (AtHal3) era un enzim clau de la via de síntesi del coenzim A (CoA), anomenat PPCDC i que funcionava com un homotrimer. El

CoA és un coenzim importantíssim en moltes vies metabòliques extremadament conservades com, per exemple, la degradació de greixos. Partint d'aquesta base, el nostre grup va descobrir que al llevat *Saccharomyces cerevisiae* tant Hal3 com Vhs3 s'unien a una altra proteïna similar (Cab3) per formar una PPCDC feta de 3 components diferents, on Hal3 (o Vhs3) formaven un centre catalític funcional en interaccionar amb Cab3. Per tant, en aquest llevat, tant Hal3 com Vhs3 complien els requisits per ser considerades proteïnes multifuncionals, mentre que Cab3, que no actuava com a regulador de Ppz1, no ho era. Aquest panorama es va considerar, en aquell moment, generalitzable a qualsevol llevat.

Tot i això, investigacions més recents sobre el llevat patògen *Candida albicans* va revelar que, en aquest cas, la proteïna amb capacitat multifuncional (regulació de Ppz1 i participació en la formació d'una PPCDC activa) era Cab3 (CaCab3) i no Hal3 (CaHal3). Aquesta anomalia va romandre inexplicada fins que aquest any el nostre grup ha demostrat que una curta seqüència de l'extrem amino-terminal de l'Hal3 és clau per exercir el seu paper com a regulador de la fosfatasa (sense participar a la biosíntesi de CoA). Aquesta seqüència era present a CaCab3, però no a la proteïna Hal3 d'aquest organisme. L'eliminació d'aquesta seqüència inutilitzava CaCab3 com a regulador de Ppz1. Per tant, la presència d'aquesta seqüència podria emprar-se com un predictor de la capacitat *moonlighting* de Cab3 o Hal3. Una anàlisi de les seqüències presents en fongs suggereix que el cas de *C. albicans* no seria únic, sinó que es podria estendre a un conjunt de fongs emparentats evolutivament.

 arbre genealògic del llevats

Antonio Casamayor, Joaquín Ariño

Departament de Bioquímica i Biologia Molecular, Institut de Biotecnologia i Biomedicina, Universitat Autònoma de Barcelona.

antonio.casamayor@uab.cat, joaquin.arino@uab.cat

Referències

Casamayor A, Ariño J. **Fungal Hal3 (and Its Close Relative Cab3) as Moonlighting Proteins.** *J Fungi* (Basel). 2022 Oct 11;8(10):1066. doi: [10.3390/jof8101066](https://doi.org/10.3390/jof8101066). PMID: 36294631; PMCID: PMC9604783.

Santolaria C, Velázquez D, Albacar M, Casamayor A, Ariño J. **Functional mapping of the N-terminal region of the yeast moonlighting protein Sis2/Hal3 reveals crucial residues for Ppz1 regulation.** *FEBS J.* 2022 Dec;289(23):7500-7518. doi: [10.1111/febs.16572](https://doi.org/10.1111/febs.16572). Epub 2022 Jul 18. PMID: 35811492.

[View low-bandwidth version](#)