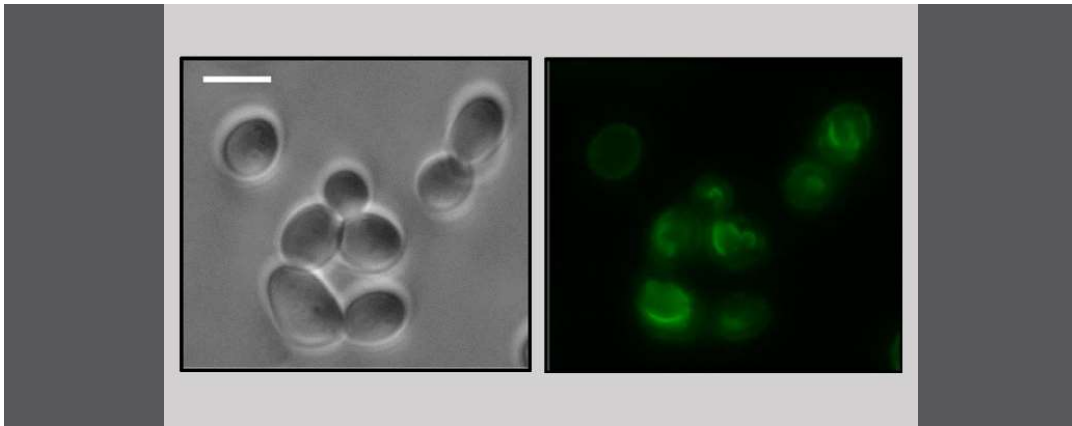


06/03/2023

Descubierta una secuencia predictora de proteínas multifuncionales en levaduras




El laboratorio de Biología Molecular de Levaduras de la UAB ha descubierto durante su investigación distintas proteínas susceptibles de ser multifunción, concretamente Hal3 y Vhs3, que regulan una proteína fosfatasa y además pueden formar un enzima clave para la síntesis de la coenzima CoA. Recientemente han demostrado que una corta secuencia de estas proteínas puede actuar como predictor de su multifuncionalidad.

La clásica noción de que en las células una proteína equivale a una función se ha visto drásticamente alterada desde que hace unos 40 años se empezaron a encontrar evidencias de que ciertas proteínas podían cumplir funciones totalmente diferentes en una misma célula. Este tipo de proteínas se denominaron multifuncionales (o proteínas *moonlighting*). El laboratorio de Biología Molecular de Levaduras de la UAB descubrió hace unos años un caso notable, el de las proteínas Hal3 y Vhs3. Hal3, y posteriormente Vhs3, se identificaron como reguladores negativos de una proteína fosfatasa, Ppz1 (descubierta en nuestro propio laboratorio). Esta fosfatasa tiene un papel crucial en el mantenimiento de los flujos de cationes sodio y potasio y ha sido identificada como un determinante de virulencia en algunos hongos patógenos. Pero, sorprendentemente, mientras que Ppz1 es una fosfatasa que se encuentra exclusivamente en levaduras y hongos, era posible identificar proteínas con una alta similitud a la zona central de Hal3 o Vhs3 en cualquier organismo, desde humanos hasta bacterias.

Una pieza clave de este rompecabezas apareció cuando se descubrió que la proteína relacionada con Hal3 en la planta *Arabidopsis thaliana* (AtHal3) era un enzima clave de la vía de síntesis de la coenzima A (CoA), denominada PPCDC, y que funcionaba como un homotrímero. El CoA es una coenzima importantísimo en muchas vías metabólicas extremadamente conservadas como, por ejemplo, la degradación de grasas. Partiendo de esta base, nuestro grupo descubrió que en la levadura *Saccharomyces cerevisiae* tanto Hal3 como Vhs3 se unían a otra proteína similar (Cab3) para formar una PPCDC hecha de 3 componentes diferentes, donde Hal3 (o Vhs3) formaban un centro catalítico funcional al interaccionar con Cab3. Por lo tanto, en esta levadura, tanto Hal3 como Vhs3 cumplían los requisitos para ser consideradas proteínas multifuncionales, mientras que Cab3, que no actuaba como regulador de Ppz1, no lo era. Este panorama se consideró, en aquel momento, generalizable a cualquier levadura.

Sin embargo, investigaciones más recientes sobre la levadura patógena *Candida albicans* reveló que, en este caso, la proteína con capacidad multifuncional (regulación de Ppz1 y participación en la formación de una PPCDC activa) era Cab3 (CaCab3) y no Hal3 (CaHal3). Esta anomalía permaneció inexplicada hasta que este año nuestro grupo ha demostrado que una corta secuencia del extremo amino-terminal del Hal3 es clave para desempeñar su papel como regulador de la fosfatasa (sin participar en la biosíntesis de CoA). Esta secuencia estaba presente en CaCab3, pero no en la proteína Hal3 de este organismo. La eliminación de esta secuencia inutilizaba CaCab3 como regulador de Ppz1. Por lo tanto, la presencia de esta secuencia podría emplearse como un predictor de la capacidad *moonlighting* de Cab3 o Hal3. Un análisis de las secuencias presentes en hongos sugiere que el caso de *C. albicans* no sería único, sino que podría extenderse a un conjunto de organismos emparentados evolutivamente.

 árbol genealógico de las levaduras Saccharomycotina

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

Referencias

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.