

SEMBLANZA BIOGRÁFICA DEL AUTOR

Oscar H. Martínez-Costa Pérez es Doctor en Medicina y Cirugía (1991) con Premio Extraordinario por la Universidad Autónoma de Madrid. Realizó su Tesis Doctoral en el Departamento de Bioquímica bajo la dirección del Dr. Juan José Aragón Reyes sobre la fosfofructocinasa de *Dictyostelium discoideum*. Tras una estancia postdoctoral en el Centro Nacional de Biotecnología, investigando los mecanismos de control del metabolismo secundario en *Streptomyces*, se incorporó al Departamento de Bioquímica (1999) como Profesor Asociado y posteriormente como Profesor Contratado Doctor. Su actividad investigadora se ha centrado desde entonces en el análisis de las bases estructurales de la función y regulación del enzima fosfofructocinasa, y al control génico de su expresión en mamíferos, realizando varias estancias breves en el laboratorio de Keith Tornheim (*Boston University*). Asimismo, ha participado en el desarrollo de un nuevo test para el diagnóstico no invasivo de hipolactasia (ensayos pre-clínicos y clínicos fase I, Ib y IIb-III).

40

REFERENCIAS

1. Fothergill-Gilmore LA, Michels PAM (1993) Evolution of glycolysis. *Prog Biophys Mol Biol.* 59, 105–235.
2. Warmoes MO, Locasale JW (2014) Heterogeneity of glycolysis in cancers and therapeutic opportunities. *Biochem Pharm.* 92, 12-21.
3. Ghesquière B, Wong BW, Kuchnio A, Carmeliet P (2014) Metabolism of stromal and immune cells in health and disease. *Nature* 511, 167-176.
4. Martinez-Outschoorn U, Sotgia F, Lisanti MP (2014) Tumor microenvironment and metabolic synergy in breast cancers: critical importance of mitochondrial fuels and function. *Semin Oncol.* 41, 195-216.
5. Yeung SJ, Pan J, Lee MH (2008) Roles of p53, MYC and HIF-1 in regulating glycolysis - the seventh hallmark of cancer. *Cell Mol Life Sci.* 65, 3981-3999.
6. Obre E, Rossignol R (2015) Emerging concepts in bioenergetics and cancer research: Metabolic flexibility, coupling, symbiosis, switch, oxidative tumors, metabolic remodeling, signaling and bioenergetic therapy. *Int J Biochem Cell Biol.* 59, 167-181.

De disparos y oscilaciones (Premio Nobel Medicina 2014)



Resumen: El Premio Nobel de Medicina del año 2014 ha galardonado el trabajo de John O’Keefe y Edvard y May-Britt Moser por sus descubrimientos del sistema neuronal que señala nuestra posición en el espacio, las células de lugar del hipocampo y las células *grid* (o de retícula) de la corteza entorrinal ¿Qué son estas células y por qué es este descubrimiento tan importante?

Summary: *The Nobel Prize in Medicine was awarded in 2014 to John O’Keefe and Edvard and May-Britt Moser for their discoveries on the neuronal system indicating our position in space, hippocampal place cells and grid cells of entorhinal cortex. What are these cells and why is this discovery so important?*

Autora: María de los Ángeles Pajares Tarancón
Departamento de Metabolismo y Señalización Celular,
Instituto de Investigaciones Biomédicas “Alberto Sols” (CSIC-UAM), Arturo Duperier 4, 28029 Madrid

La necesidad de una correcta nutrición para una vida saludable y un envejecimiento activo, resaltada en el programa europeo Horizon 2020, se basa en la incapacidad de los mamíferos para sintetizar componentes esenciales para la célula, entre ellos, la metionina. Este aminoácido es utilizado en la síntesis de proteínas y en el ciclo de la metionina, ruta en la que se produce el principal donante de grupos metilo, la S-adenosilmetionina (SAM)[1]. El número y variedad de patologías en que se han detectado alteraciones en el ciclo de la metionina es cada día mayor, abarcando desde la cirrosis o el fallo hepático agudo [2], hasta el cáncer, el Parkinson, la sordera [3] y enfermedades raras, como la de Wilson [4].



El hígado ha sido la principal diana de estudio, ya que procesa hasta un 50% de la metionina ingerida y presenta los mayores niveles de las enzimas implicadas, algunas específicas de este tejido. Componentes esenciales del ciclo hepático son las metionina adenosiltransferasas (MATs), la S-adenosilhomocisteína hidrolasa, la metionina sintasa, y la betaina homocisteína metiltransferasa (BHMT), a las que hay que unir una gran variedad de metiltransferasas. Esta ruta sintetiza SAM, S-adenosilhomocisteína (SAH), homocisteína y la propia metionina, junto con compuestos metilados (DNA, proteínas, fosfolípidos, neurotransmisores, etc.) y el tetrahidrofolato. En su regulación participan distintos factores, que dan lugar a un alto nivel de complejidad [1, 5]. Entre ellos: la existencia de diversas isoenzimas (MAT I, II y III); la presencia de homo- (MAT I y III, BHMT, etc.) y hetero-oligómeros (MAT II); la regulación por metabolitos de la expresión (metiltioadenosina), actividad y oligomerización de diversas enzimas (SAM, SAH, 5'-metiltetrahidrofolato, glutatión, NADP⁺); la necesidad de vitaminas como cofactores; y, el control hormonal ejercido fundamentalmente a nivel transcripcional. En este complejo contexto, nuestras contribuciones se han centrado en las enzimas MATs y BHMT, así como en las alteraciones del ciclo en patologías que cursan con estrés redox.

Hace casi 20 años identificamos un puente disulfuro intrasubunidad en MAT alfa-1, subunidad catalítica que constituye las isoenzimas MAT I (tetrámero) y MAT III (dímero), y demostramos la posible implicación de tioltransferasas en el control de la actividad y oligomerización de estas isoenzimas por la relación GSH/GSSG. A partir de ahí, nuestro interés en conocer los factores que controlan la oligomerización de las MATs nos llevó al desarrollo de métodos y herramientas que permitiesen este tipo de estudios, y que posteriormente ampliamos a la enzima BHMT. Así obtuvimos algunas de las primeras estructuras cristalinas de MAT I y BHMT, gracias a las cuales se identificaron residuos involucrados en la unión de sustratos y la catálisis, y demostramos que el puente disulfuro de MAT alfa-1 es esencial en la estabilización de MAT I y III, bloqueando su interconversión [5, 6]. Estos trabajos también permitieron postular el papel estabilizador de diversos elementos de estructura secundaria en la oligomerización, aspecto que fue estudiado en más detalle con posterioridad mediante análisis de unfolding de diversos mutantes. La gran conservación de secuencia en la familia MAT, junto con los datos estructurales, también nos permitió demostrar su valor como marcador filogenético, lo que derivó en la caracterización y estudios de estabilidad de MATs muy poco conservadas, algunas con posible aplicación biotecnológica. Más recientemente hemos identificado que la unión de NADP⁺ a la subunidad reguladora MAT beta aumenta su afinidad por el dímero de subunidades catalíticas MAT alfa-2. Esto hace de MAT II un hetero-trímero regulable por mecanismos redox, que también reducen drásticamente el nivel de expresión de MAT beta en un modelo de enfermedad de Wilson [4]. Estos datos modifican la visión clásica de la composición de MAT II, y añaden un nuevo nivel de complejidad a la regulación redox de las MATs.

Otros estudios en modelos animales y celulares han permitido cambiar otros conceptos establecidos en el campo, como son la expresión exclusivamente hepática de MAT1A (gen que codifica MAT alfa-1) y BHMT, y la localización citoplásmica de las MATs [5, 7]. Así, nuestras contribuciones han demostrado la expresión de bajos niveles de MAT1A en gran variedad de tejidos y tipos celulares [7], y la de BHMT en cóclea [3]. La localización preferida de MAT alfa-1 no es el citoplasma, excepto en hepatocitos, sino el núcleo celular, donde se detecta MAT I activa (Figura). En su distribución subcelular son determinantes dos áreas del C-terminal de MAT alfa-1, que se solapan, y que pudieron ser identificadas gracias al diseño de mutantes en base a los datos estructurales disponibles [7]. En modelos de fallo hepático agudo se produce acumulación nuclear de varias enzimas del ciclo, y un aumento de la actividad y cantidad nuclear de MAT I, que se refleja en los niveles de ciertas metilaciones epigenéticas. Este aumento de MAT alfa-1 nuclear se previene mediante agentes que mantienen la relación normal de GSH/GSSG. Todo este cúmulo de datos nos llevó a proponer una hipótesis sobre la regulación redox de MATs, a la que ahora habría que añadir el control de su distribución subcelular.

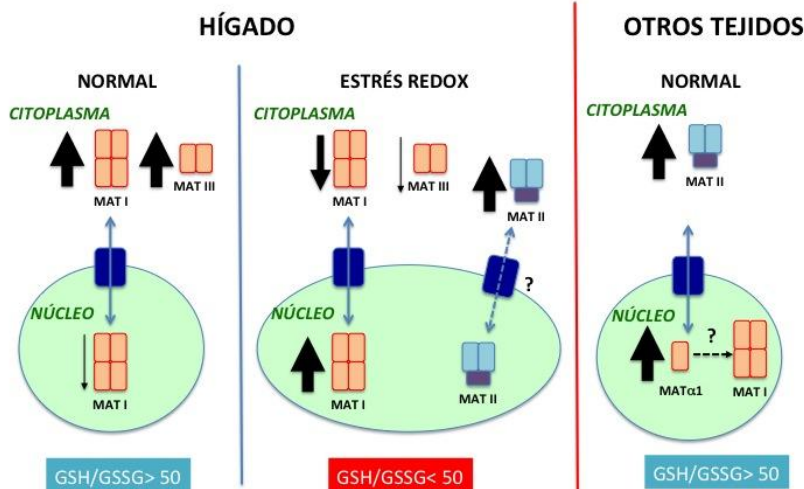


Figura: Esquema de la distribución subcelular de MATs en hígado (normal y bajo estrés redox) y otros tejidos. Las flechas indican la cantidad, mayor (gruesas) o menor (finas), y su aumento o reducción.

SEMBLANZA BIOGRÁFICA DE LA AUTORA

M^a de los Ángeles Pajares Tarancón es Investigadora Científica del CSIC en el Instituto de Investigaciones Biomédicas “Alberto Sols” (IIBM, CSIC-UAM). Se licenció (1982) y doctoró en C.C. Biológicas por la Universidad Complutense de Madrid (1986). Entre 1987 y 1994 fue becaria posdoctoral en la Harvard Medical School (USA), la Fundación Jiménez Díaz y el IIBM. También ha realizado estancias cortas en las universidades de Heidelberg y Singapur. Su trayectoria se ha dirigido al estudio de las relaciones estructura/función de proteínas y sus alteraciones en patologías. Es autora de más de 60 artículos en revistas internacionales y de aproximadamente una veintena de capítulos en libros, ha dirigido aproximadamente una decena de Tesis Doctorales y un número muy superior de otro tipo de trabajos. También ha sido Jefe de los departamentos de Estructura y Función de Proteínas y de Metabolismo y Señalización Celular del IIBM. Es miembro de diversas sociedades científicas, entre las que figuran la ASBMB, la NYAS y la SEBBM, habiendo participado en las comisiones de Admisiones y de Divulgación de esta última.

REFERENCIAS

1. Pajares, M.A. and G.D. Markham, Methionine adenosyltransferase (s-adenosylmethionine synthetase). *Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol*, 2011. 78: p. 449-521.
2. Delgado, M., et al., Acute liver injury induces nucleocytoplasmic redistribution of hepatic methionine metabolism enzymes. *Antioxid Redox Signal*, 2014. 20(16): p. 2541-54.
3. Martínez-Vega, R., et al., Folic acid deficiency induces premature hearing loss through mechanisms involving cochlear oxidative stress and impairment of homocysteine metabolism. *FASEB J*, 2014.
4. Delgado, M., et al., Early effects of copper accumulation on methionine metabolism. *Cell Mol Life Sci*, 2008. 65(13): p. 2080-90.
5. Pajares, M.A. and D. Perez-Sala, Betaine homocysteine S-methyltransferase: just a regulator of homocysteine metabolism? *Cell Mol Life Sci*, 2006. 63(23): p. 2792-803.
6. Markham, G.D. and M.A. Pajares, Structure-function relationships in methionine adenosyltransferases. *Cell Mol Life Sci*, 2009. 66(4): p. 636-48.
7. Reytor, E., et al., Conformational signals in the C-terminal domain of methionine adenosyltransferase I/III determine its nucleocytoplasmic distribution. *Faseb J*, 2009. 23(10): p. 3347-60.