

SEBBM DIVULGACIÓN

ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS

Nuevos avances en la regulación redox del ciclo de la metionina



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

Biografía **Resumen**

M^a de los Ángeles Pajares Tarancón es Investigador Científico 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.

Los últimos avances realizados en el ciclo de la metionina han cambiado algunos conceptos clásicos, añadiendo nuevos niveles de complejidad. Quizás los más relevantes sean la identificación de algunas enzimas de la vía en el núcleo celular y las alteraciones patológicas en su distribución subcelular, cuyo papel podría ser clave en el desarrollo de enfermedades.

Summary

Recent advances into the methionine cycle have challenged classical concepts, adding new levels of complexity. The most relevant are possibly the identification of several enzymes of the pathway in the cell nucleus and the pathological alterations in their subcellular distribution, which may have a key role in disease development.

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA: http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/acercate-a-nuestros-cientificos_107

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 α 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 α 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 β aumenta su afinidad por el dímero de subunidades catalíticas MAT α 2. Esto hace de MAT II un hetero-trímero regulable por mecanismos redox, que también reducen drásticamente el nivel de expresión de MAT β 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 α 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 α 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 α 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 α 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.

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. Martinez-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.

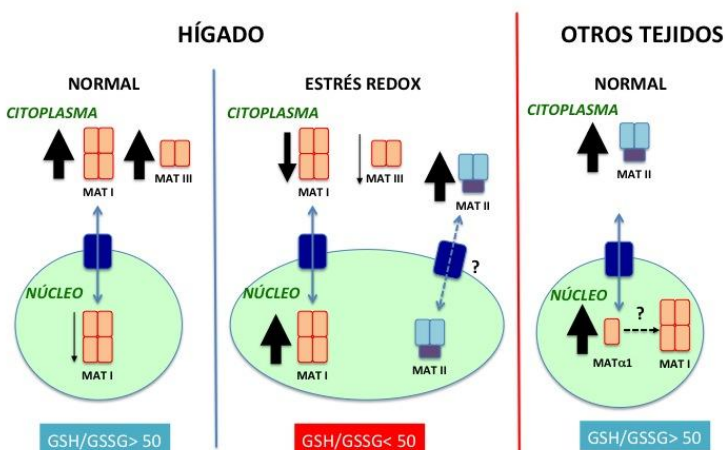


Figura. Esquema de la distribución subcelular de MATs en hígado (normal y bajo estrés redox) y otros tejidos. Las flechas indican la cantidad, mayor (gruesas) o menor (finas), y su aumento o reducción.