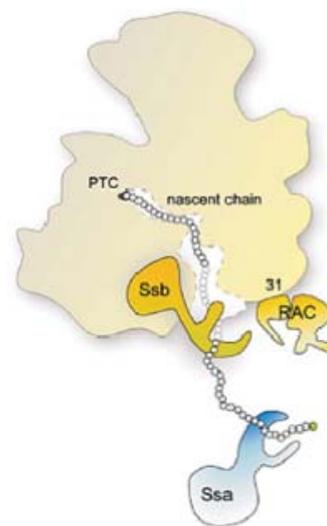


## Investigadores del Instituto de Biomedicina de Sevilla identifican conexiones entre los procesos de síntesis y plegamiento de proteínas

La extrapolación de estos resultados a células humanas permitirá el estudio molecular de enfermedades producidas por el plegamiento anómalo de proteínas

Sevilla, 28 de enero de 2021



*Figura 1. Esquema del mecanismo de transferencia de proteínas nascentes desde el túnel del ribosoma a sus chaperonas asociadas. Se muestra la posición relativa del centro peptidil-transferasa (PTC) respecto a la salida del túnel ribosómico y las chaperonas Ssa y Ssb-RAC. Figura modificada de Peisker et al. BBA Mol Cell Res. 1803: 662-672, 2010.*

El grupo que lidera el Dr. Jesús de la Cruz, "Síntesis y función de los ribosomas", en el Instituto de Biomedicina de Sevilla en colaboración con la Universidad de Friburgo (Suiza), y los institutos Karolinska (Estocolmo, Suecia) y EMBL (Heidelberg, Alemania) han participado en un trabajo en el que se ha logrado identificar una conexión funcional entre dos sitios esenciales del ribosoma eucariótico, el centro peptidiltransferasa y el túnel de salida del péptido nascente, de modo que los procesos de elongación traduccional y de plegamiento de proteínas se encuentran íntimamente acoplados. Los resultados han sido publicados en la revista *Nucleic Acids Research*.

Se conoce bien que para que las proteínas desempeñen correctamente su función es esencial su plegamiento óptimo. Este proceso comienza de manera co-traduccional y es llevado a cabo por proteínas denominadas chaperonas que se unen a la salida del denominado túnel polipeptídico del ribosoma. El plegamiento incorrecto de proteínas induce la degradación de las mismas, sin embargo,

en determinadas circunstancias patológicas, las proteínas mal plegadas forman agregados insolubles que se acumulan en las células, teniendo importantes consecuencias sobre la actividad y funcionalidad celular. La agregación patológica de proteínas es característica de numerosas enfermedades neurodegenerativas graves, tales como la enfermedad de Alzheimer, de Parkinson o de Huntington, así como de otras patologías como la diabetes tipo II.

El estudio se realizó utilizando el versátil microorganismo modelo *Saccharomyces cerevisiae* o levadura genética. Así, mutaciones específicas en los residuos más cercanos al centro peptidil-transferasa en la proteína ribosómica uL3 causan letalidad cuando se combinan con la pérdida de función de los sistemas de chaperonas Ssa y Ssb-RAC asociadas al ribosoma. El posterior análisis de la dinámica traduccional mediante la novedosa técnica 5'PSeq ha permitido concluir que la pérdida de viabilidad celular se debe, entre otras cosas, a la inhibición de la elongación temprana de la traducción proteica que induce un incremento en la agregación de las proteínas en proceso de síntesis, también llamadas nacientes. La gran conservación estructural y funcional de los ribosomas y sus chaperonas asociadas en el dominio eucariota permitirá la extrapolación de estos resultados a células humanas para el estudio molecular de la patología de enfermedades conformacionales producidas por el plegamiento anómalo de proteínas.

**Referencia:**

Rodríguez-Galán, O., García-Gómez, J.J., Rosado, I.V., Wei, W., Méndez-Godoy, A., Pillet, B., Alekseenko, A., Steinmetz, L.M., Pelechano, V., Kressler, D. and de la Cruz, J. A functional connection between translation elongation and protein folding at the ribosome exit tunnel in *Saccharomyces cerevisiae*. *Nucleic Acids Res.* 49: 206-220, 2021. doi: 10.1093/nar/gkaa1200.

**Más información:**

<https://www.ibis-sevilla.es/investigacion/oncohematologia-y-genetica/sintesis-y-funcion-de-los-ribosomas.aspx>

<https://personal.us.es/jdlcd/ribosome/Home.html>

**Acerca del IBiS**

El Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS) es un centro multidisciplinar cuyo objetivo es llevar a cabo investigación fundamental sobre las causas y mecanismos de las patologías más prevalentes en la población y el desarrollo de nuevos métodos de diagnóstico y tratamiento para las mismas.

El IBiS lo forman 42 grupos consolidados y 37 grupos adscritos dirigidos por investigadores de la Universidad de Sevilla, el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y los Hospitales

Universitarios Virgen del Rocío y Virgen Macarena organizados en torno a cinco áreas temáticas: Enfermedades Infecciosas y del Sistema Inmunitario, Neurociencias, Oncohematología y Genética, Patología Cardiovascular, Respiratoria / Otras Patologías Sistémicas; y Enfermedades Hepáticas, Digestivas e Inflamatorias.

El IBiS depende institucionalmente de la Consejería de Salud y Familias de la Junta de Andalucía; el Servicio Andaluz de Salud (SAS); la Consejería de Transformación Económica, Industria, Conocimiento y Universidades; la Universidad de Sevilla y el CSIC.