

## UN NUEVO MECANISMO DE FUNCIONAMIENTO ENZIMÁTICO

Las modificaciones postraduccionales de las proteínas son de una gran importancia, ya que regulan la actividad biológica de las proteínas, generando así importantes mecanismos de control celular. SUMO es una proteína que tiene la capacidad de modificar post-traduccionally otras proteínas a través de una cascada enzimática llamada SUMOilización. De entre las proteínas implicadas en este proceso, destaca la actividad E3 ligasa del complejo Smc5/6, formado por diversas proteínas que participa activamente en la reparación del daño al ADN. Un trabajo realizado por el grupo de David Reverter (IBB-UAB), en colaboración con el grupo de Jordi Torres-Rosell (IRB-Lleida) revela el funcionamiento de la SUMO E3 liga-

sa del complejo Smc5/6, identificando los puntos clave de la formación del enlace isopeptídico entre SUMO y el sustrato proteico. En este trabajo, se presenta la estructura tridimensional



de dos proteínas del complejo Smc5/6, Nse2 y Smc5, que interaccionan con dos proteínas de la vía de SUMOilización, la E2 y SUMO. Ello ha permitido definir diversas superficies de unión entre las proteínas que forman el com-

plejo y caracterizar el mecanismo de la acción de esta SUMO E3 ligasa, capaz de posicionar el enlace tioéster de la E2-SUMO para aumentar la eficiencia de formación del enlace isopeptídico en el sustrato proteico. La estructura tridimensional del complejo Nse2/Smc5/Ubc9/SUMO, obtenida mediante cristalografía de proteínas y luz del sincrotrón ALBA, ha permitido observar la presencia y la relevancia de dos moléculas de SUMO que participan activamente en el mecanismo de acción de esta E3 ligasa. Un primer SUMO está unido covalentemente al centro activo de la E2, a través de un enlace tioéster, y un segundo SUMO está unido de manera no covalente al lado opuesto de la E2, participando en la fijación del sustrato para favorecer la catálisis. ■

Varejão, N.\*, Lascorz, J.\*, Codina-Fabra, J., Belli, G., Borràs-Gas, H., Torres-Rosell, J., & Reverter, D. (2021). Structural basis for the E3 ligase activity enhancement of yeast Nse2 by SUMO-interacting motifs. *Nature Communications*, 12(1), 7013. doi.org/10.1038/s41467-021-27301-9

## MECANISMO DE RETROINHIBICIÓN DE LA ENZIMA TIROSINA HIDROXILASA

La tirosina hidroxilasa (TH) es una enzima clave en la síntesis de hormonas y neurotransmisores como las catecolaminas, entre otras la dopamina, adrenalina o noradrelanina, hormonas muy importantes en la acción sobre el control motor, la emoción, la recompensa, los biorritmos y el aprendizaje. El mal funcionamiento de TH puede producir diversas enfermedades neurológicas entre las que se encuentra la enfermedad de Parkinson. Por su importancia y la necesidad de que su actividad sea la correcta en el momento adecuado, TH dispone de un sofisticado mecanismo de regulación, del que forma parte también la

retroinhibición por la propia dopamina. A pesar del enorme interés por conocer en detalle el funcionamiento de esta enzima, no se había podido



determinar hasta ahora su estructura completa. Esto ha sido posible gracias a la técnica de criomicroscopía electrónica, que está revolucionando el campo de la biología estructural. Utilizando esta técnica, los autores, liderados por el Dr. J.M. Valpuesta en

colaboración con la Dra. A. Martínez (Universidad de Bergen), no sólo han podido determinar a alta resolución (3,4 Å) la estructura completa de la enzima sino el mecanismo estructural por el que se produce la retroinhibición; así, en presencia de altos niveles de dopamina, ésta penetra en el centro activo e induce la estabilización en su interior de una  $\alpha$ -hélice que en condiciones normales se encuentra libre en el exterior, con el consiguiente bloqueo físico del centro activo. La fosforilación de un residuo de serina situado al inicio de la  $\alpha$ -hélice permite su liberación y de la molécula de dopamina, con la consiguiente reactivación de la enzima. ■

María Teresa Bueno-Carrasco, Jorge Cuéllar, Mørte I. Flydal, César Santiago, Trond-André Kråkenes, Rune Kleppe, José R. López-Blanco, Knut Teigen, Sara Alvira, Pablo Chacón, Aurora Martínez, José M. Valpuesta (2022) "Structural mechanism for tyrosine hydroxylase inhibition by dopamine and reactivation by Ser40 phosphorylation" *Nat. Commun.* 13:74 | https://doi.org/10.1038/s41467-021-27657-y