

## **Investigadores de CIC bioGUNE descubren el mecanismo molecular del movimiento de la proteína PCNA sobre el ADN**

El trabajo, publicado en *Nature Communications*, sugiere que moléculas moduladoras del deslizamiento podrían inhibir su función

La investigación puede contribuir a largo plazo a facilitar el descubrimiento de inhibidores de PCNA que podrían resultar útiles en tratamientos contra el cáncer

Junto a Francisco J. Blanco y Nekane Merino, de CIC bioGUNE, han participado investigadores de Elettra Sincrotrone y del Instituto de Investigación Química Avanzada de Cataluña

**(Bilbao, 10 de enero de 2017).** Un estudio de CIC bioGUNE, en colaboración con Elettra Sincrotrone y el Instituto de Investigación Química Avanzada de Cataluña, ha revelado el mecanismo molecular del movimiento de la proteína PCNA sobre el ADN. Esta información puede en el futuro abrir nuevas vías hacia el descubrimiento de inhibidores de PCNA que podrían resultar útiles en tratamientos contra el cáncer.

La proteína PCNA tiene forma de anillo y actúa como un mosquetón que se desliza sobre el ADN y al que se enganchan diversas enzimas que lo modifican, en particular aquellas que hacen una copia idéntica del material genético.

En la investigación, publicada en *Nature Communications* bajo el título “*Structural basis of human PCNA sliding on DNA*”, se da a conocer la forma en que PCNA se desliza sobre el ADN.

Las células al dividirse necesitan replicar su ADN y asegurarse de que cada célula hija tiene una copia idéntica de material genético. La réplica del ADN requiere de una maquinaria de múltiples proteínas cuya pieza central es PCNA. Se trata de una proteína que rodea al ADN y recluta a otros componentes que realizan la síntesis de ADN. PCNA es crítico para la proliferación celular, marcador característico de tumores y una diana farmacológica para el tratamiento contra el cáncer.

El trabajo ha sido coliderado por Francisco J. Blanco, investigador Ikerbasque y en el mismo han participado siete investigadores, tres adscritos a Elettra Sincrotrone y dos pertenecientes al Instituto de Investigación Química Avanzada de Cataluña. El equipo de trabajo en CIC bioGUNE ha estado formado por el propio Francisco J. Blanco, doctor en químicas, y por Nekane Merino, doctora en biología.

“La forma en que PCNA se desliza sobre el ADN era desconocida porque las interacciones entre ambos eran de naturaleza muy débil. Mediante la combinación de tres métodos de análisis estructural hemos visto que ciertos átomos del interior del

anillo reconocen la *escalera de caracol* que forma la doble hélice de ADN, moviéndose sobre ella como si se tratase de una rueda dentada”, explica Francico J. Blanco.

La forma en que PCNA se mueve sobre el ADN permite entender el efecto funcional de mutaciones en PCNA. Además, el mecanismo encontrado sugiere que moléculas moduladoras del deslizamiento podrían inhibir su función.

El equipo de CIC bioGUNE lleva trabajando tres años en la investigación y entre las dificultades que ha sido necesario salvar destaca “la débil interacción entre las moléculas, sobre todo cuando se usan fragmentos cortos de ADN para poder estudiar su estructura”, según explica Francisco J. Blanco. La investigación se ha llevado a cabo mediante estudios en disolución por Resonancia Magnética Nuclear, técnicas de cristalografía y difracción de rayos-X y simulaciones computacionales.

El Grupo de Biología Estructural del Cáncer en CIC bioGUNE ha aportado a la investigación el estudio de la interacción PCNA-ADN por Resonancia Magnética Nuclear, el Laboratorio de Biología Estructural de Elettra Sincrotrone ha facilitado la determinación de la estructura 3D del complejo y el Instituto de Investigación Química Avanzada de Cataluña ha descrito la dinámica molecular del complejo.

### **Sobre CIC bioGUNE**

El Centro de Investigación bioGUNE, con sede en el Parque Científico Tecnológico de Bizkaia, es una organización de investigación biomédica que desarrolla investigación de vanguardia en la interfaz entre la biología estructural, molecular y celular, con especial atención en el estudio de las bases moleculares de la enfermedad, para ser utilizada en el desarrollo de nuevos métodos de diagnóstico y terapias avanzadas.