

## **Investigadores de CIC bioGUNE revelan la complejidad estructural de la maquinaria de replicación de ADN de las archaeas y de la interacción del virus de la fiebre aftosa con su receptor celular**

Ambos trabajos, co-liderados por el investigador Ikerbasque Nicola GA Abrescia, han sido publicados en la revista Nature Communications

El estudio sobre la interacción del virus de la fiebre aftosa con su receptor celular, la integrina alfaVbeta6, permitirá el diseño de inhibidores de la entrada del virus

En ambas investigaciones ha jugado un papel clave la microscopía electrónica, fundamental para la comprensión de mecanismos celulares, incluidos la entrada de virus en las células

**(Bilbao, 25 de mayo de 2017).** Investigadores de CIC bioGUNE y de la Universidad de Indiana han revelado la arquitectura del ensamblaje de la maquinaria de replicación de ADN de las archaeas, un grupo de microorganismos unicelulares capaces de vivir en condiciones extremas, y que posiblemente constituyen las formas de vida más antiguas sobre la tierra.

“Más de 30 años después de su primera caracterización, hemos descubierto que la polimerasa de ADN PolB1 de Sulfolobus es una holoenzima heterotrimérica. Por lo tanto, los ensamblajes con multi-subunidades de la polimerasa de ADN se encuentran en los tres dominios de vida: eucaria, bacteria y archaea. Nuestro trabajo demuestra cómo la asociación con las subunidades accesorias puede afectar la actividad central de una ADN polimerasa replicativa, mejorando su eficiencia durante la duplicación del genoma, un proceso celular fundamental en todos los dominios de la vida”, señala Nicola GA Abrescia, Profesor Ikerbasque en CIC bioGUNE.

La relevancia de este descubrimiento, que ha sido publicada en la revista Nature Communications, radica en la comprensión del mecanismo de replicación del ADN celular, utilizando archaea como sistema modelo simplificado de los procesos eucariotas, mucho más complejos.

Hay que destacar que esta investigación puede tener aplicaciones biotecnológicas, ya distintas empresas de este sector están interesadas en la utilización de enzimas

altamente estables, como las ADN polimerasas, que puedan funcionar en una amplia gama de condiciones de trabajo, incluyendo la temperatura y el pH.

El proyecto comenzó en el año 2013 y es el fruto de la colaboración entre los laboratorios de los profesores Nicola GA Abrescia en CIC bioGUNE y Stephen Bell en la Universidad de Indiana. En los últimos años, esta colaboración ha dado lugar a importantes contribuciones en el campo de la transcripción celular y replicación genómica.

Para llevar a cabo este estudio, además de técnicas bioquímicas y de cristalografía de rayos X, se han aplicado métodos de microscopía electrónica. Actualmente, el uso de esta técnica está permitiendo avances espectaculares en distintas áreas de la investigación básica y aplicada, incluyendo la biomedicina.

### **Investigación sobre el virus de la fiebre aftosa**

La crio-microscopía electrónica (crio-EM) ha sido, asimismo, la técnica empleada en otra investigación desarrollada por el equipo de CIC bioGUNE y que también ha sido publicada en la revista *Nature Communications*. En este estudio se ha desentrañado la arquitectura y las interacciones subyacentes entre el virus de la fiebre aftosa (*Foot-and-mouth disease virus*; FMDV) y su receptor celular, la integrina alfaVbeta6.

El virus de la fiebre aftosa es un patógeno muy peligroso, que ha causado enormes pérdidas de animales en el mundo, con consecuencias económicas muy graves. “La comprensión del proceso de reconocimiento entre el virus de la fiebre aftosa y el receptor de integrina permitirá abrir el camino para el diseño de inhibidores de la entrada de virus, y así poder evitar o mitigar su propagación”, explica Nicola GA Abrescia.

Junto a CIC bioGUNE, han liderado esta investigación los laboratorios de los profesores David I Stuart y Juha Huiskonen de la Universidad de Oxford y de Timothy Springer de la Universidad de Harvard.

El estudio sobre la interacción de la fiebre aftosa con la alfaVbeta6 comenzó en 2005 con la colaboración entre David I Stuart y Nicola GA Abrescia. Los grandes avances de los últimos años en el campo de la crio-microscopía electrónica han permitido finalmente determinar la estructura completa del complejo FMDV-alphaVbeta6 y elucidar las interacciones que gobiernan el reconocimiento y la unión del virus al receptor de la célula huésped.

### **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.

*1) Identification and characterization of a heterotrimeric archaeal DNA polymerase holoenzyme*

Yan J, Beattie T, Rojas AL, Schermerhorn K, Gristwood T, Trinidad J, Albers SV, Roversi P, Gardner A, Abrescia\* NG, and Bell\* SD. Nature Communications.

*2) Rules of engagement between alphaVbeta6 integrin and the RGD-loop of foot-and-mouth disease virus*

Kotecha A, Wang Q, Dong X, Ilca SL, Ondiviela M, Zihe R, Seago J, Charelston B, Fry EE, Abrescia\* NG, Springer\* TA, Huiskonen\* JT and Stuart\* DI. Nature Communications.