

Regulación del metabolismo mediado por acetilación

La acetilación es un mecanismo de regulación conocido hace casi 50 años en histonas [1;2;3]. También se conoce la acetilación como regulación en factores de transcripción, co-reguladores y la estabilidad de los microtúbulos.

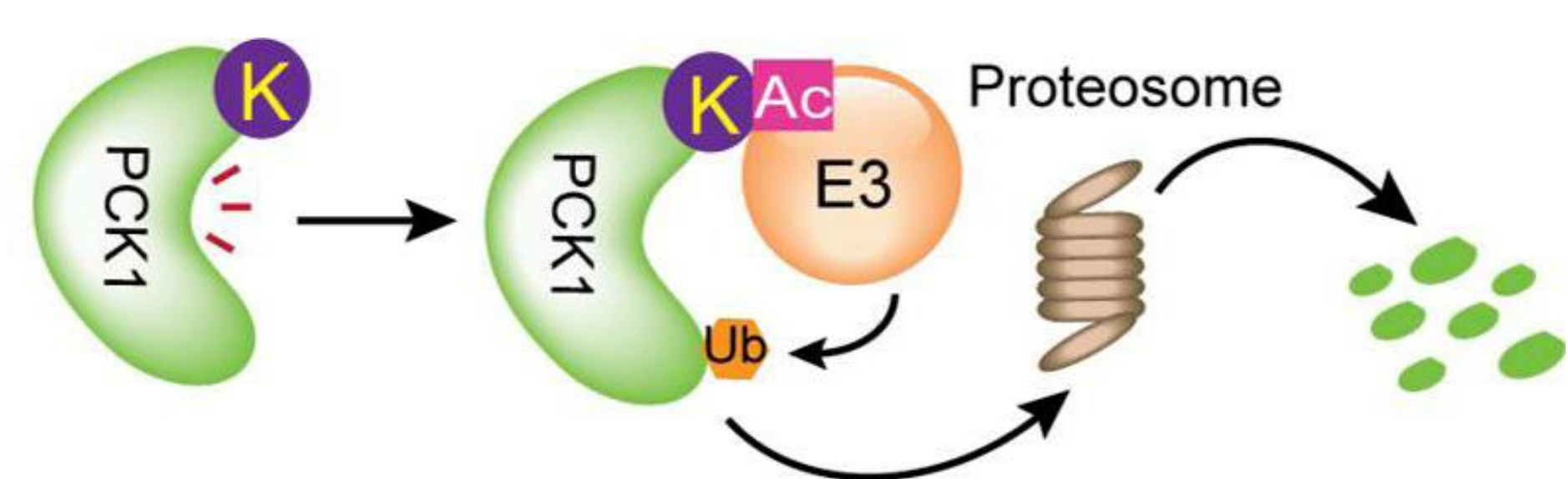
Estos nuevos descubrimientos se deben a la mejora de los métodos de detección de las Lys (K) acetiladas, mejoras en espectrometría de masas, técnicas como el fraccionamiento celular y como la producción de anticuerpos anti lisina-acetil. Se han detectado más de 2000 proteínas acetiladas (una porción significativa son enzimas metabólicas). La acetilación podría ser comparable a mecanismos de regulación como la fosforilación y la ubiquitinación [4;5].

Estudios comparativos en ratones y células humanas demostraron diferentes patrones de acetilación, dependiendo del tejido, conservados evolutivamente.

- 30 acetilasas conocidas (KATs)
- 4 subclases de desacetilasas (HDACs y SIRT3):
 - I/II → HDACs clásicas (10 miembros), inhibidas por tricostatina A (TSA).
 - IV → solo un miembro HDAC11, insensible a TSA.
 - III → SIRT3, estructuralmente sin relación con HDACs, requieren NAD⁺ como co-sustrato, insensible a TSA. Hay evidencias de su relación con la regulación del metabolismo [6;7;8;9;10;11].

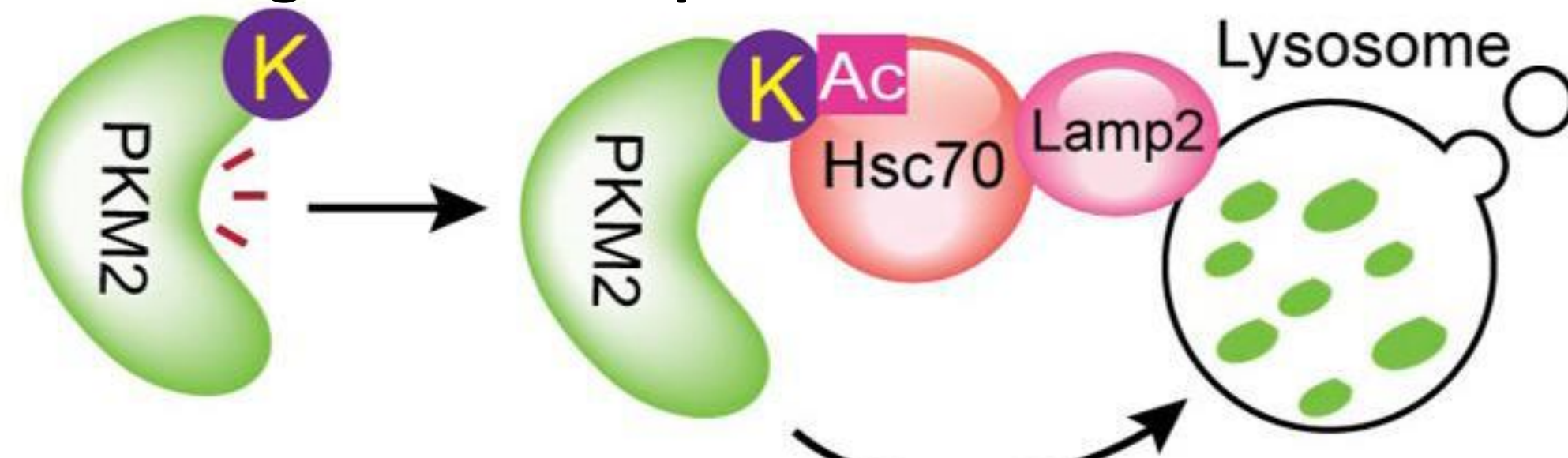
CONTROLA LA CANTIDAD DE ENZIMA

Degradación proteosómica mediada por acetilación:



Un incremento en [Glu] provocaría la desestabilización de la proteína, su acetilación y posterior degradación → disminuyendo la gluconeogénesis [12].

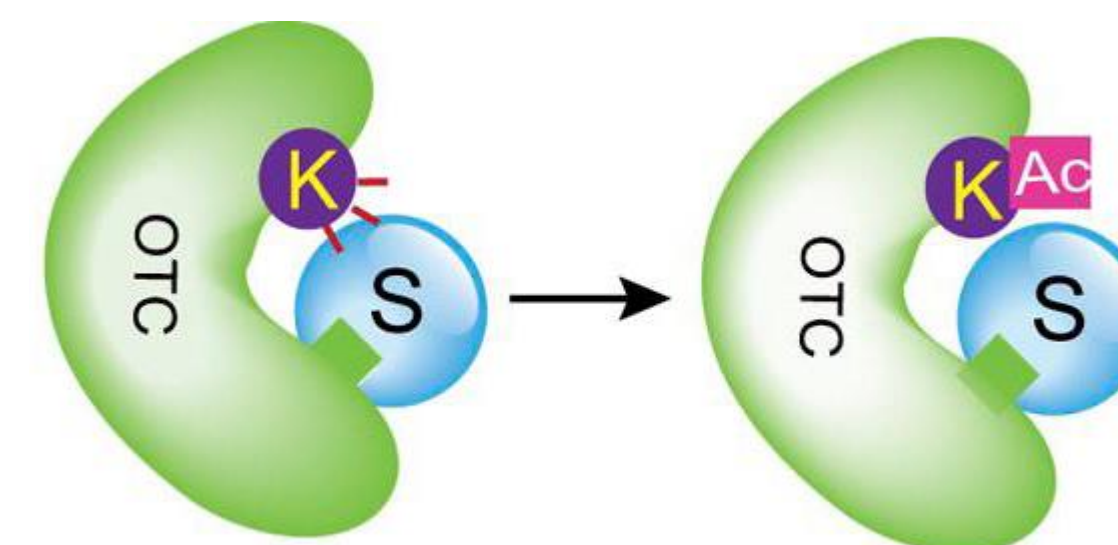
Degradación dependiente del lisosoma:



Hipótesis: "Esto sucede a altas [Glu], en células embrionarias y tumorales, la disminución de la actividad PK conduce a una acumulación de metabolitos glucolíticos, para impulsar la biosíntesis macromolecular y la proliferación celular" [13].

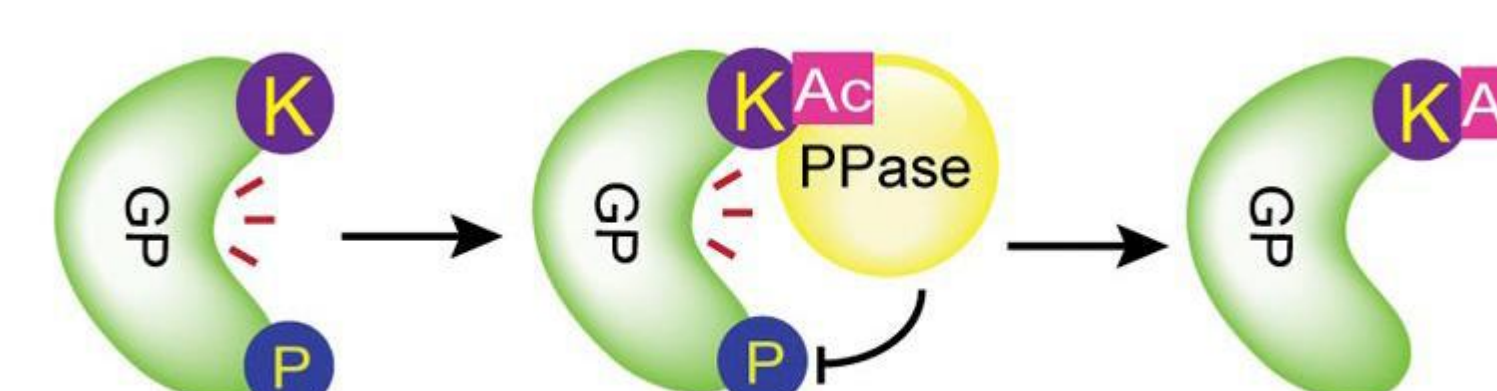
AFECTA A LA ACTIVIDAD CATALÍTICA DE ENZIMA

La acetilación neutraliza la carga de Lys del centro activo:



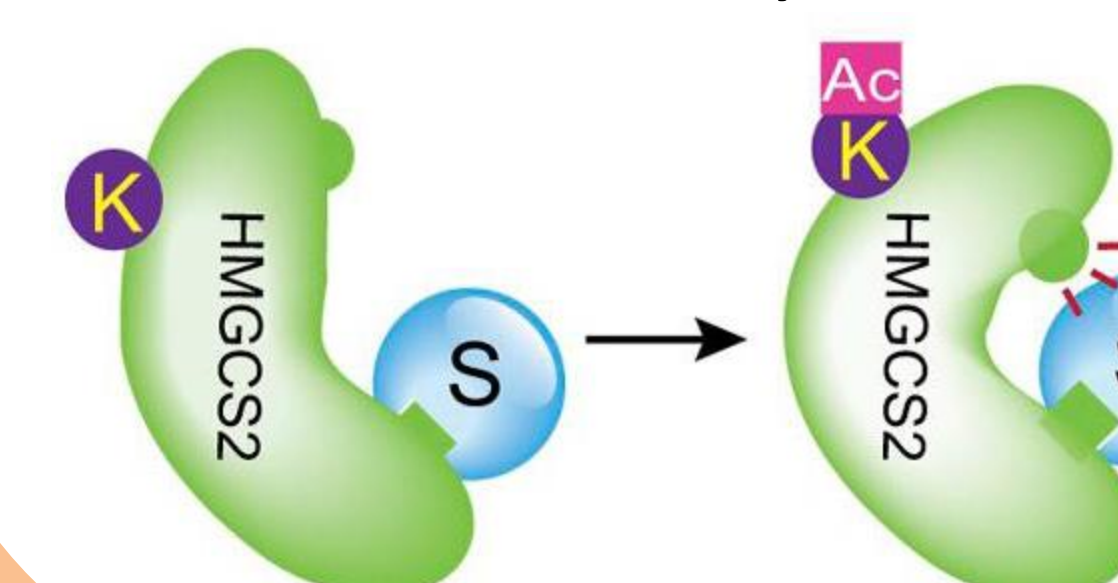
OTC condensa la ornitina y carbomil fosfato en citrulina. Al acetilar la K88 se reduce la unión de sustrato [14].

La acetilación recluta un regulador negativo:



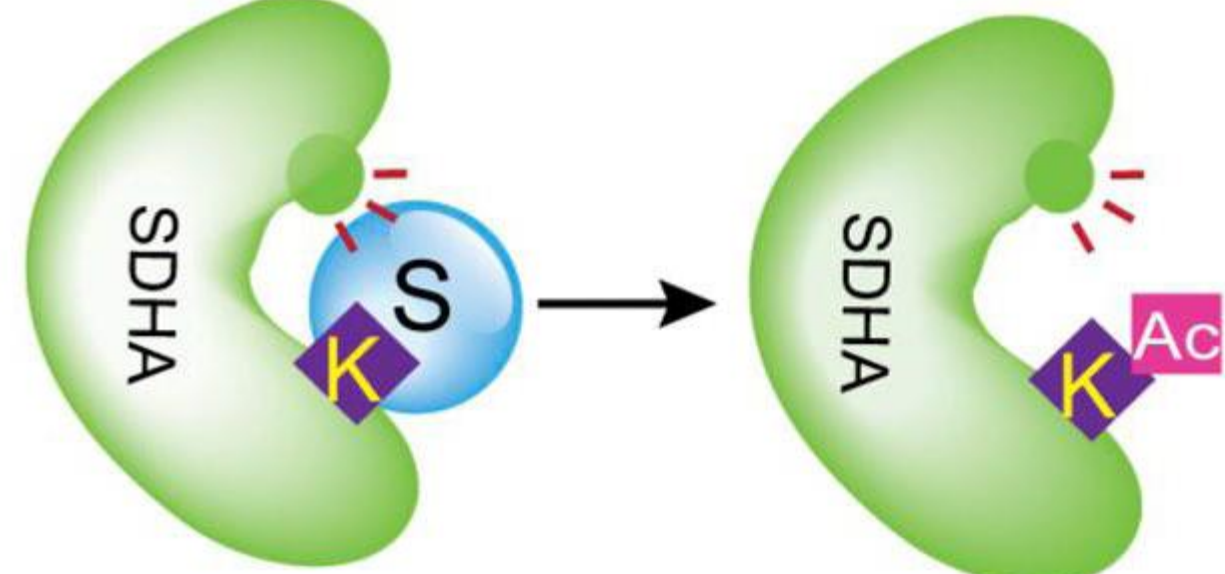
GP → niveles altos de glucosa provocan la acetilación de GP en K470, promoviendo la interacción con PP-1 (fosfatasa), que desfosforila e inactiva la GP [15].

La acetilación, cambios conformacionales en el sitio activo:



La acetilación provoca cambios conformacionales en centro activo de HMGCS2 [16].

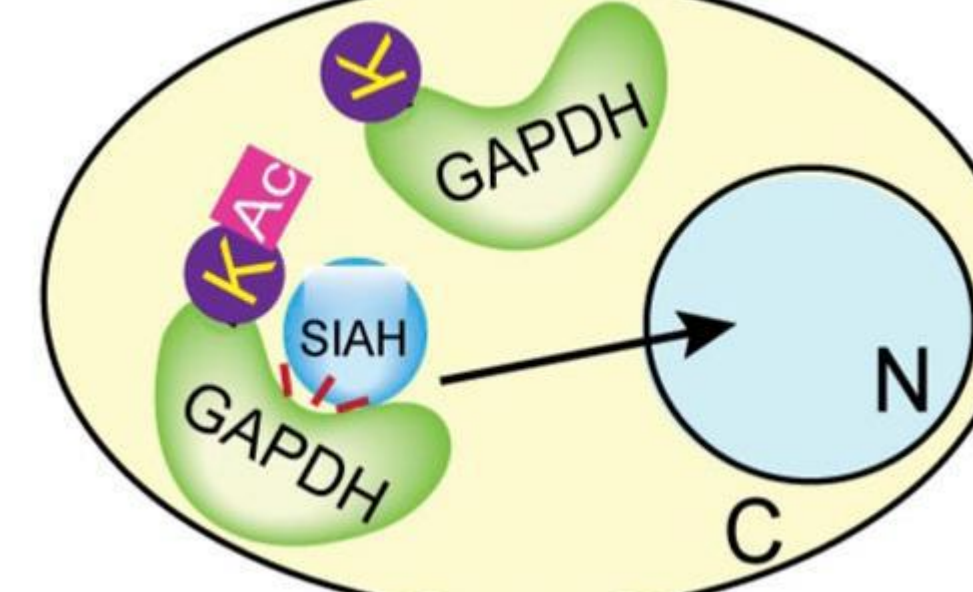
Acetilación de bloques de unión al sustrato:



La acetilación de la Lys bloquea la unión de sustrato [17].

ACCESIBILIDAD AL SUSTRATO

Acetilación modula la localización del enzima:



La acetilación de Lys promueve su translocación al núcleo regulando la transcripción [18].

RELACIÓN ENTRE LA ACETILACIÓN Y EL DESARROLLO TUMORAL

La acetilación reduce la actividad enzimática de PKM2. Cuando la concentración de glucosa es alta, en las células tumorales se tiene que disminuir la actividad PKM2 con el fin de acumular intermediarios glucolíticos para el crecimiento celular. Los altos niveles de glucosa inducen a la acetilación PKM2. Por lo tanto, se puede especular que mediante el uso de drogas, tanto para la modulación directa de PKM2, i/o de las acetilasas implicadas en la disminución de su actividad, se podría luchar contra esta enfermedad. Las acetilasas y desacetilasas podrían ser un posible *target* en la lucha contra el cáncer así como otras enfermedades metabólicas dado que están implicadas en el control del metabolismo celular.

En conclusión, la acetilación de proteínas metabólicas es un campo con una gran perspectiva de futuro, que puede ayudarnos a comprender mucho mejor el funcionamiento del metabolismo celular, el desarrollo de enfermedades relacionadas con este y futuros tratamientos de estas enfermedades [19].

BIBLIOGRAFÍA

1. Phillips DM. The presence of acetyl groups of histones. *Biochem J* 1963;87:258-263.
2. Allfrey VG, et al. Acetylation and Methylation of Histones and Their Possible Role in the Regulation of Rna Synthesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1964;51:786-794.
3. Allfrey VG, et al. Histone acetylation in insect chromosomes. *Science* 1968;159:314-316.
4. Choudhary C, Mann M. Decoding signalling networks by mass spectrometry-based proteomics. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2010;11:427-439.
5. Guan, K.L., and Y. Xiong. 2011. Regulation of intermediary metabolism by protein acetylation. *Trends Biochem. Sci.* 36:108-116.
6. Riccio A. New endogenous regulators of class I histone deacetylases. *Sci Signal* 2010;3:pe1.
7. Bakin RE, Jung MO. Cytoplasmic sequestration of HDAC7 from mitochondrial and nuclear compartments upon initiation of apoptosis. *J Biol Chem* 2004;279:51218-51225.
8. Blander G, Guarente L. The Sir2 family of protein deacetylases. *Annu Rev Biochem* 2004;73:417-435.
9. Michishita E, et al. Evolutionarily conserved and nonconserved cellular localizations and functions of human SIRT proteins. *Mol Biol Cell* 2005;16:4623-4635.
10. Cohen T, Yao TP. ACKnowledge reversible acetylation. *Sci STKE* 2004;2004:pe42.
11. Huang JY, et al. Mitochondrial sirtuins. *Biochim Biophys Acta* 2010;1804:1645-1651.
12. Yang, J., S.C. Kalhan, and R.W. Hanson. 2009. What is the metabolic role of phosphoenolpyruvate carboxykinase? *J. Biol. Chem.*
13. Lv, L., D. Li, D. Zhao, R.T. Lin, Y. Chu, H. Zhang, Z. Zha, Y. Liu, Z. Li Y. Xu, et al. 2011. Acetylation targets the M2 isoform of pyruvate kinase for degradation through chaperone-mediated autophagy and promotes tumor growth. *Mol. Cell.* 42:719-730.
14. Shi, D., H. Morizono, X. Yu, L. Tong, N.M. Allewell, and M. Tuchman. 2001. Human ornithine transcarbamylase: crystallographic insights into substrate recognition and conformational changes. *Biochem. J.* 354:501-509.
15. Zhang, T., S. Wang, Y. Lin, W. Xu, D. Ye, Y. Xiong, S. Zhao, and K.L. Guan. 2012. Acetylation negatively regulates glycogen phosphorylase by recruiting protein phosphatase 1. *Cell Metab.* 15:75-87.
16. Shimazu, T., M.D. Hirschev, L. Hua, K.E. Dittenhafer-Reed, B. Schwer, D.B. Lombard, Y. Li, J. Bunkenborg, F.W. Alt, J.M. Denu, et al. 2010. SIRT3 deacetylates mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA synthase 2 and regulates ketone body production. *Cell Metab.* 12:654-661.
17. Bardella, C., P.J. Pollard, and I. Tomlinson. 2011. SDH mutations in cancer. *Biochim. Biophys. Acta.* 1807:1432-1443.
18. Ventura, M., F. Mateo, J. Serratosa, I. Salaet, S. Carujo, O. Bachs, and M.J. Pujol. 2010. Nuclear translocation of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase is regulated by acetylation. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 42:1672-1680.
19. Lei Lv, Dong Li, et al. Acetylation Targets the M2 Isoform of Pyruvate Kinase for Degradation through Chaperone-Mediated Autophagy and promotes Tumor Growth. *Molecular cell.* Volume 42, Issue 6, 24 June 2011, Pages 719-730.