MÁSTER DE FÍSICA BIOMÉDICA. CURSO 2018/19

PROPUESTA DE TRABAJO FIN DE MÁSTER

Título: Estudio de la influencia de colesterol y esfingomielina en la capacidad de las ribotoxinas fúngicas para interaccionar con membranas

Director/es (Nombre y e-mail): Álvaro Martínez del Pozo/alvaromp@quim.ucm.es

Departamento: Bioquímica y Biología Molecular Centro: Facultad de Ciencias Químicas

Resumen:

Las ribotoxinas fúngicas son un grupo de ribonucleasas (RNasas) extracelulares secretadas por hongos. Su característica más notable es su insólita especificidad. Inactivan de forma eficaz los ribosomas al cortar un único enlace fosfodiester del rRNA que, además, se encuentra dentro de una secuencia conservada de forma universal, aparece en cualquiera de todos los ribosomas conocidos. Este corte conduce a la muerte celular por apoptosis. Sin embargo, y dado que son proteínas extracelulares, primero deben entrar en las células que constituyen su diana para ejercer su acción citotóxica. Esta entrada constituye el paso limitante de su acción. No se ha encontrado un receptor proteico, así que para penetrar en las células deben aprovechar cambios de permeabilidad y de las propiedades biofísicas de las membranas, producidos por fenómenos como la transformación tumoral, o una infección viral. Esto explica por qué la α-sarcina, el miembro más representativo del grupo, fuera descubierto originalmente como un agente antitumoral. Uno de los factores determinantes en este proceso de entrada en las células parece ser su capacidad para interaccionar con fosfolípidos cuya cabeza polar muestre carga eléctrica negativa de forma neta. Si embargo, todos los estudios de interacción con lípidos se han llevado a cabo con glicerofosfolípidos, que representan una versión muy simplificada de una membrana biológica. Por este motivo, se propone investigar el papel de otros lípidos con presencia muy significativa en las membranas como el colesterol y la esfingomielina.

Con este fin, se emplearán vesículas lipídicas de muy variada composicióny tamaño. La afinidad de la interacción proteína lípido se cuantificará por ultracentrifugación y calorimetría de titulación isotérmica (ITC). Otros aspectos importantes de la interacción proteína-lípido (interacciones específicas, transiciones térmicas, fluidez de la membrana, fenómenos de fusión entre bicapas, existencia de dominios diferenciados, etc.) también se cuantificarán. Todos estos aspectos se evaluarán utilizando diferentes aproximaciones, casi siempre mediante espectroscopía de emisión de fluorescencia (usando toda una variada colección de sondas fluorescentes, análogos de lípidos o lípidos modificados), y calorimetría diferencial de barrido (DSC). Técnicas, todas ellas, que forman parte del bagaje instrumental y técnico habitual del grupo que hace la oferta.

Referencias:

Olombrada et al. (2017) Fungal Ribotoxins: A Review of Potential Biotechnological Applications. Toxins 2017, 9, 71; https://doi.org/10.3390/toxins9020071.

García-Ortega et al. (2018) Fungal Ribotoxins. In: eLS. John Wiley & Sons Ltd, Chichester. http://www.els.net [doi: 10.1002/9780470015902.a0027741]

Observaciones:

Ninguna en especial