

MECANISMO DE RECONOCIMIENTO MOLECULAR DE LA TRIMETILLISINA MEDIANTE PROTEÍNAS LECTORAS EPIGENÉTICAS**MECHANISM OF BIOMOLECULAR RECOGNITION OF TRIMETHYLlysINE BY EPIGENETIC READER PROTEINS***Jordi Poater**Departament de Química Inorgànica i Orgànica & IQTCUB, Universitat de Barcelona*

La comprensión del reconocimiento biomolecular de proteínas histonas modificadas postraduccionalmente es de vital importancia para la hipótesis del código de histonas. A pesar de los extensos estudios estructurales y de unión sobre la lectura de histonas, el lenguaje molecular mediante el cual se leen las modificaciones postraduccionales en las proteínas histonas sigue siendo poco conocido. Aquí presentamos estudios de química físico-orgánica sobre el reconocimiento de la trimetilisina cargada positivamente por un sistema aromático rico en electrones. El carácter aromático de dos residuos de triptófano que constituyen únicamente el sistema aromático de KDM5A se modificó mediante la incorporación de sustituyentes de flúor. Este trabajo demuestra que el reconocimiento biomolecular de trimetilisina mediante distintos sistemas aromáticos está asociado con interacciones catión- π más débiles que son compensadas por la liberación mediada por trimetilisina energéticamente más favorable de moléculas de agua.

Por otro lado, buscamos establecer si la trimetilialisina, un análogo de la trimetilisina generado a través de la alquilación de cisteína, es un buen mimico de la trimetilisina para estudios sobre reconocimiento molecular por proteínas lectoras. Ambos péptidos de histona que contienen trimetilialisina y trimetilisina se han examinado para determinar su unión con cinco proteínas lectoras humanas empleando una combinación de análisis termodinámicos, simulaciones de dinámica molecular y análisis químico-cuánticos.

Colectivamente, nuestros hallazgos experimentales y computacionales revelan que la trimetilialisina y la trimetilisina exhiben características de unión muy similares para la asociación con proteínas lectoras humanas, lo que justifica el uso de trimetilialisina para estudios dirigidos a diseccionar el origen del reconocimiento biomolecular en procesos epigenéticos que desempeñan papeles importantes en humanos.

The understanding of biomolecular recognition of posttranslationally modified histone proteins is centrally important to the histone code hypothesis. Despite extensive binding and structural studies on the readout of histones, the molecular language by which posttranslational modifications on histone proteins are read remains poorly understood. Here

we report physical-organic chemistry studies on the recognition of the positively charged trimethyllysine by the electron-rich aromatic cage containing PHD3 finger of KDM5A. The aromatic character of two tryptophan residues that solely constitute the aromatic cage of KDM5A was fine-tuned by the incorporation of fluorine substituents. Our thermodynamic analyses reveal that the wild-type and fluorinated KDM5A PHD3 fingers associate equally well with trimethyllysine. This work demonstrates that the biomolecular recognition of trimethyllysine by fluorinated aromatic cages is associated with weaker cation- π interactions that are compensated by the energetically more favourable trimethyllysine-mediated release of high-energy water molecules that occupy the aromatic cage.

On the other hand, we seek to establish whether trimethylthylisine, an analog of trimethyllysine generated through the alkylation of cysteine, is a good mimic of trimethyllysine for studies on molecular recognition by reader proteins. Both histone peptides that contain trimethylthylisine and trimethyllysine have been screened for binding to five human reader proteins using a combination of thermodynamic analysis, molecular dynamics simulations, and quantum-chemical analysis.

Collectively, our experimental and computational findings reveal that trimethylthylisine and trimethyllysine exhibit very similar binding characteristics for association with human reading proteins, which justifies the use of trimethyllysine for studies aimed at dissecting the origin of biomolecular recognition in epigenetic processes that perform important roles in humans.

INTERACCIONES NEUROINMUNITARIAS EN EL DOLOR NEUROPÁTICO: MODULACIÓN POR LOS RECEPTORES SIGMA-1**NEUROIMMUNE INTERACTIONS IN NEUROPATHIC PAIN: MODULATION BY SIGMA-1 RECEPTORS***Enrique J. Cobos del Moral**Departamento de Farmacología, Centro de Investigación Biomédica e Instituto de Neurociencias, Universidad Granada e Instituto de Investigación Biosanitaria ibs. GRANADA*

Las células inmunitarias y gliales juegan un papel muy relevante en el dolor crónico. Nuestro grupo de investigación (y por supuesto otros muchos) ha dedicado parte de su actividad al estudio de las interacciones entre neuronas y otros tipos de células en la generación del dolor crónico, y en particular del dolor neuropático. Cuando se produce un daño en un nervio, los somas de las neuronas sensoriales periféricas, localizados en los ganglios de las raíces dorsales (DRG, de sus siglas en inglés), emiten señales químicas que impulsan