

La caracterización estructural de la proteína bacteriana PaaX supone un nuevo tipo de plegamiento conformacional en represores de la transcripción en procariontas

VÍCTOR M. HERNÁNDEZ-ROCAMORA^{1,2}, RAFAEL MOLINA³, ALEJANDRA ALBA³, CÉSAR CARRASCO-LÓPEZ³, ALZORAY ROJAS-ALTUVE³, SANTOS H. PANJIKAR^{4,5}, ANA MEDINA⁶, ISABEL USÓN^{6,7}, CARLOS ALFONSO⁸, BEATRIZ GALÁN⁸, GERMÁN RIVAS⁸, JUAN A. HERMOSO³, JESÚS M. SANZ^{8,9}

¹Instituto de Investigación, Desarrollo e Innovación en Biotecnología Sanitaria de Elche, Universidad Miguel Hernández, Av. Universidad, s/n, E-03202 Elche (Alicante), Spain.

²Centre for Bacterial Cell Biology, Biosciences Institute, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, United Kingdom.

³Department of Crystallography and Structural Biology, Instituto de Química-Física "Blas Cabrera", Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Serrano 119, 28006- Madrid, Spain.

⁴Australian Synchrotron, ANSTO, Clayton, Australia.

⁵Department of Molecular Biology and Biochemistry, Monash University, Melbourne, Australia.

⁶Crystallographic Methods, Institute of Molecular Biology of Barcelona (IBMB-CSIC), Baldiri Reixach 15, 08028 Barcelona, Spain.

⁷ICREA: Institució Catalana de Recerca i Estudis Avançats. Pg. Lluís Companys 23, 08010 Barcelona, Spain.

⁸Centro de Investigaciones Biológicas Margarita Salas, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Ramiro de Maeztu 9, 28049-Madrid, Spain.

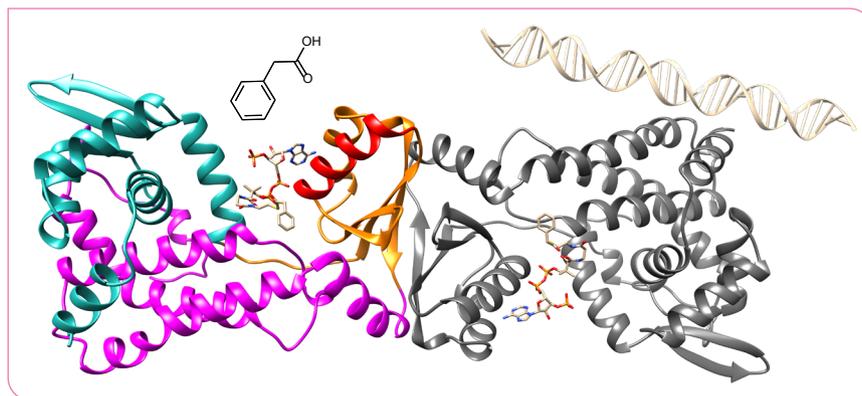
⁹Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain.

✉ jmsanz@cib.csic.es

PaaX es el mayor regulador de la ruta del ácido fenilacético (PAA) en *Escherichia coli*, una vía central para la degradación aeróbica bacteriana de compuestos aromáticos. Este tipo de compuestos proviene de diversas fuentes y son abundantes en el suelo y el agua; son altamente resistentes a la biodegradación y su transformación biológica suele ser realizada por bacterias y hongos. En particular, la degradación del ácido fenilacético (PAA) y sus derivados puede llevarse a cabo por varias bacterias y hongos.

Las rutas de degradación del PAA constituyen una vía catabólica muy importante de compuestos aromáticos en bacterias, estando presentes en alrededor del 16 % del genoma bacteriano. No obstante, el papel del PAA aún se desconoce en gran medida. Por ejemplo, en algunos casos la ruta se ha relacionado con la acumulación de intermediarios metabólicos tóxicos que promueven la virulencia de diversos patógenos. Por eso, el estudio de la ruta PAA y su regulación podría contribuir, no sólo a mejorar la aplicación de los microorganismos en procesos medioambientales y biotecnológicos, sino también a esclarecer problemas de salud como la patogenicidad bacteriana y la resistencia a los antimicrobianos.

PaaX es un represor transcripcional de la vía de degradación aeróbica del PAA. En condiciones normales, PaaX está aso-



El regulador PaaX de *Escherichia coli* representa una nueva clase estructural dentro de la familia de los represores transcripcionales.

ciado a tres secuencias promotoras (Pa, Px y Pz) y a través de esta unión reprime la expresión de las enzimas de la ruta. El primer paso en la degradación aeróbica del PAA es su esterificación con coenzima A (CoA), lo que lleva a la formación de fenilacetil-coenzima A (PA-CoA). Cuando se forma este compuesto, PaaX se disocia de las secuencias genéticas a las que está asociado, provocando la activación de la ruta. A pesar de que se conoce este funcionamiento, todavía no se han comprendido los mecanismos por los cuales PaaX se une al ADN y a su inductor PA-CoA y por lo tanto reprime o permite la transcripción. Ahora, el trabajo publicado en *International Journal*

of Biological Macromolecules ha permitido dilucidar la estructura cristalográfica de PaaX, proporcionando importantes pistas para comprender estos mecanismos.

El análisis estructural realizado en el estudio muestra que PaaX posee un nuevo tipo de plegamiento, que hasta ahora no se había observado en los represores de la transcripción en procariontas. Estos resultados proporcionan información valiosa para comprender mejor la estabilidad y el mecanismo de PaaX y allanan el camino para análisis adicionales de otros reguladores con configuraciones estructurales similares.

Structural characterization of PaaX, the main repressor of the phenylacetate degradation pathway in *Escherichia coli* W: A novel fold of transcription regulator proteins. V. M. Hernández-Rocamora, R. Molina, A. Alba, C. Carrasco-López, A. Rojas-Altuve, S. Panjikar, A. Medina, I. Usón, C. Alfonso, B. Galán, G. Rivas, J. A. Hermoso, J. M. Sanz. *Int J Biol Macromol.* 2024, 254, 127935; <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.127935>