

**ANÁLISIS BIOINFORMÁTICO DE LA  
FRATAXINA Y  
DE OTRAS PROTEÍNAS  
PROBABLEMENTE IMPLICADAS EN LA  
ATAXIA DE FRIEDREICH**

Isaac Amela Abellan

Laboratorio de Bioinformática

Instituto de Biotecnología y de Biomedicina (IBB)

Universidad Autónoma de Barcelona (UAB)

Jornadas FEDAES 2006

- Me llamo **ISAAC AMELA ABELLAN** y tengo 28 años.
- Vivo en **Cabrils**, un pueblo cerca de Barcelona.
- Estoy afectado de **Ataxia de Friedreich** y curiosamente este es el tema principal de mi tesis doctoral.
- Cursé la licenciatura de **Biología** en la Univesidad de Gerona (UdG) entre los años 1996 y 2000.
- Cursé la licenciatura de **Biotecnología** en la Universidad Autónoma de Barcelona (UAB) entre los años 2000 y 2004.
- Actualmente estoy en el Laboratorio de **Bioinformática** del Instituto de Biotecnología y de Biomedicina (IBB) de la Universidad Autónoma de Barcelona (UAB).
- Concretamente, en el segundo año de una beca de cuatro años (2005-2009) que obtuve en la Universidad Autónoma de Barcelona (UAB) por el proyecto titulado: "Análisis bioinformático de la Frataxina y de otras proteínas probablemente implicadas en la Ataxia de Friedreich".



- Mi area de investigación en Bioinformática es la siguiente:
  - ✓Análisis de la secuencia, la estructura y la función de ciertas **proteínas**.
  - ✓Modelage molecular del mecanismo de **interacción** entre las proteínas implicadas en algunas enfermedades humanas.
  - ✓Análisis de datos de **microarrays** de ADN importantes sobre algunas enfermedades humanas.
  - ✓Análisi de la **secuencia** de proteínas probablemente autoinmuno-reactivas en algunas bacterias patógenas humanas.

- La **Ataxia de Friedreich** es un trastorno neurológico, progresivo y hereditario que afecta principalmente al equilibrio y la coordinación de movimientos.
- Es la ataxia autosómica recesiva más común y está asociada con una fuerte disminución de una proteína mitocondrial muy conservada de función aún no completamente conocida llamada **Frataxina**.
- Una larga **expansión** del triplete GAA en el gen FRDA genera una estructura aberrante del ADN que complica el paso del enzima ARN Polimerasa durante la transcripción del gen provocando así una expresión muy reducida de la proteína Frataxina.
- La **Frataxina** se ha asociado con la acumulación de Hierro en la mitocondria y el aumento de la sensibilidad al estrés oxidativo.

- La **Bioinformática** es la aplicación del desarrollo de la computación y las matemáticas que permite la administración, análisis y comprensión de datos para resolver preguntas biológicas.

Una de las principales aplicaciones de la bioinformática es la simulación y el análisis de los datos obtenidos en los proyectos genoma o proteoma. Otras aplicaciones son el alineamiento de secuencias, la predicción de estructuras proteicas y las redes metabólicas.

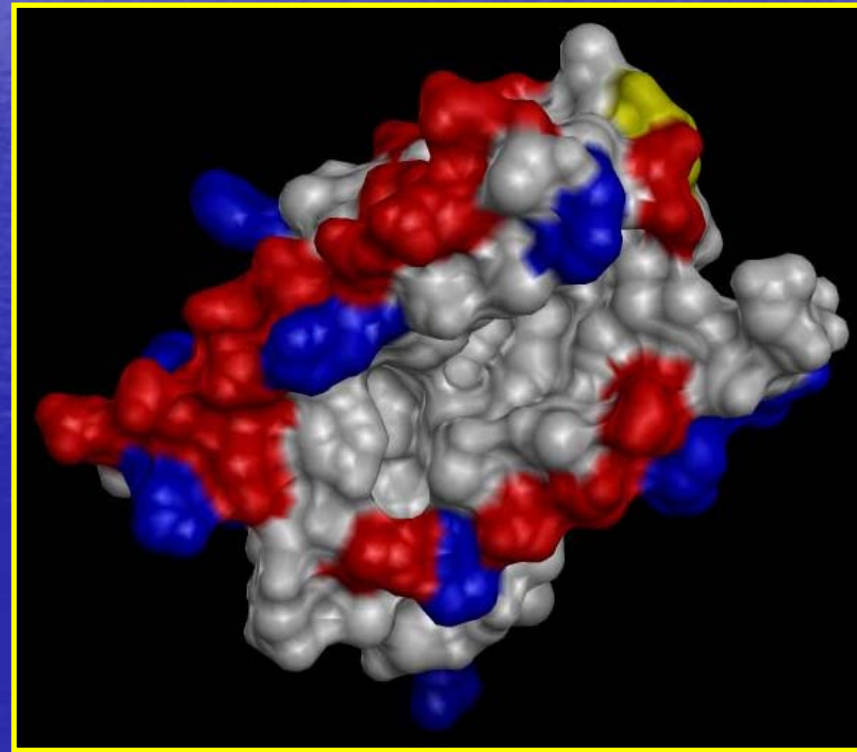
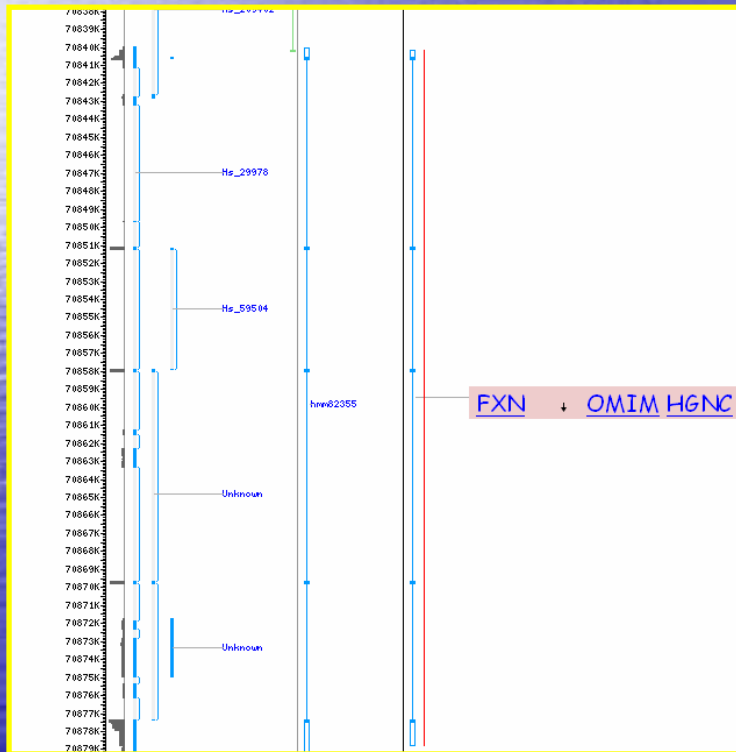
- La técnica bioinformática de **Docking Proteína-Proteína** es la mejor forma de predecir la unión de moléculas y se puede dividir en tres pasos básicos:

- (1) Definición de la estructura de las proteínas.
- (2) Localización del sitio de unión entre ellas.
- (3) Determinación del modo de unión entre ellas.

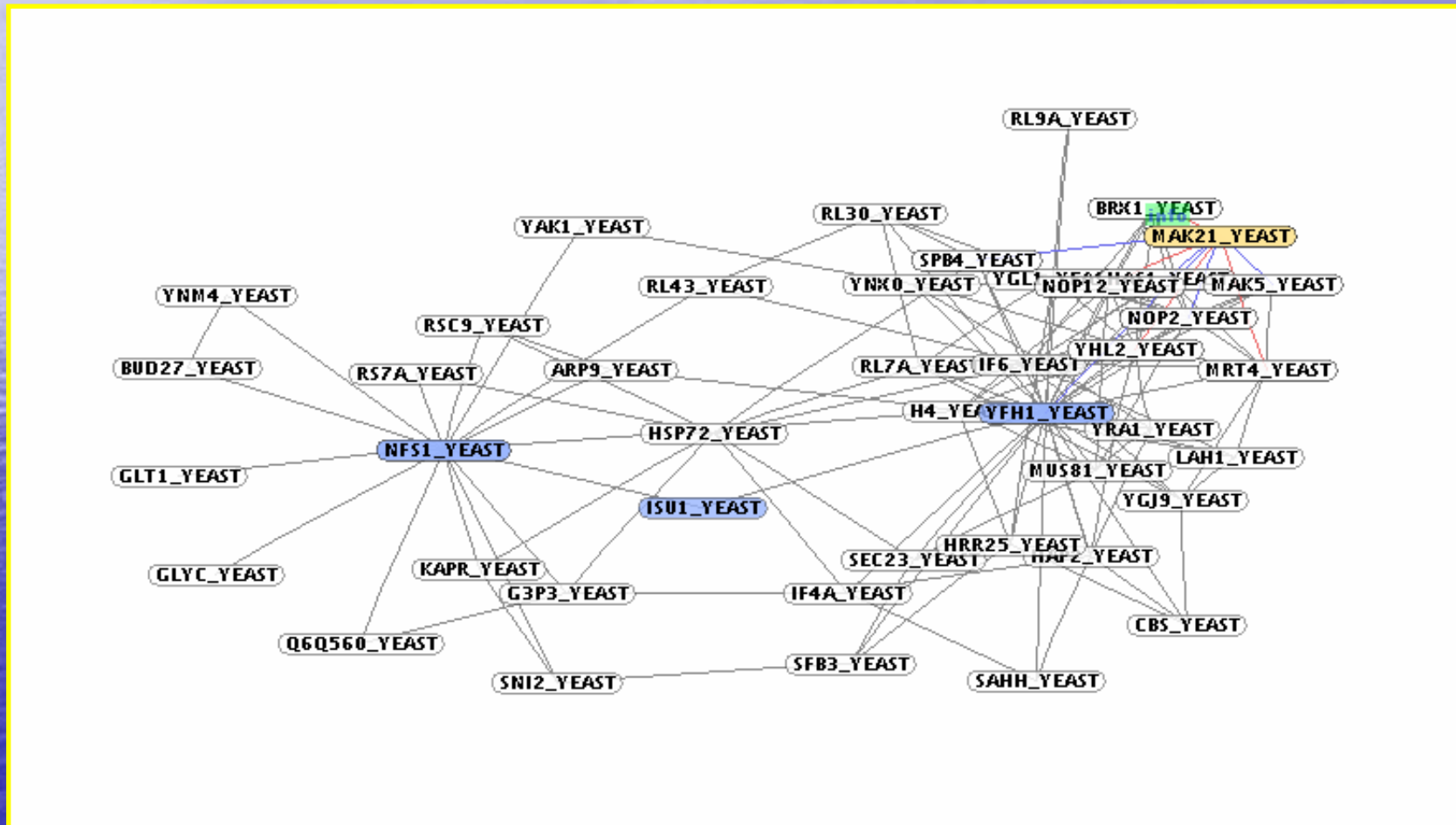
- ¿Por qué se estudian las interacciones en las que intervienen proteínas?

**Genoma** (~30.000 genes)

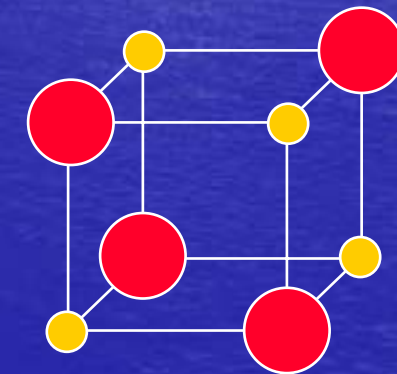
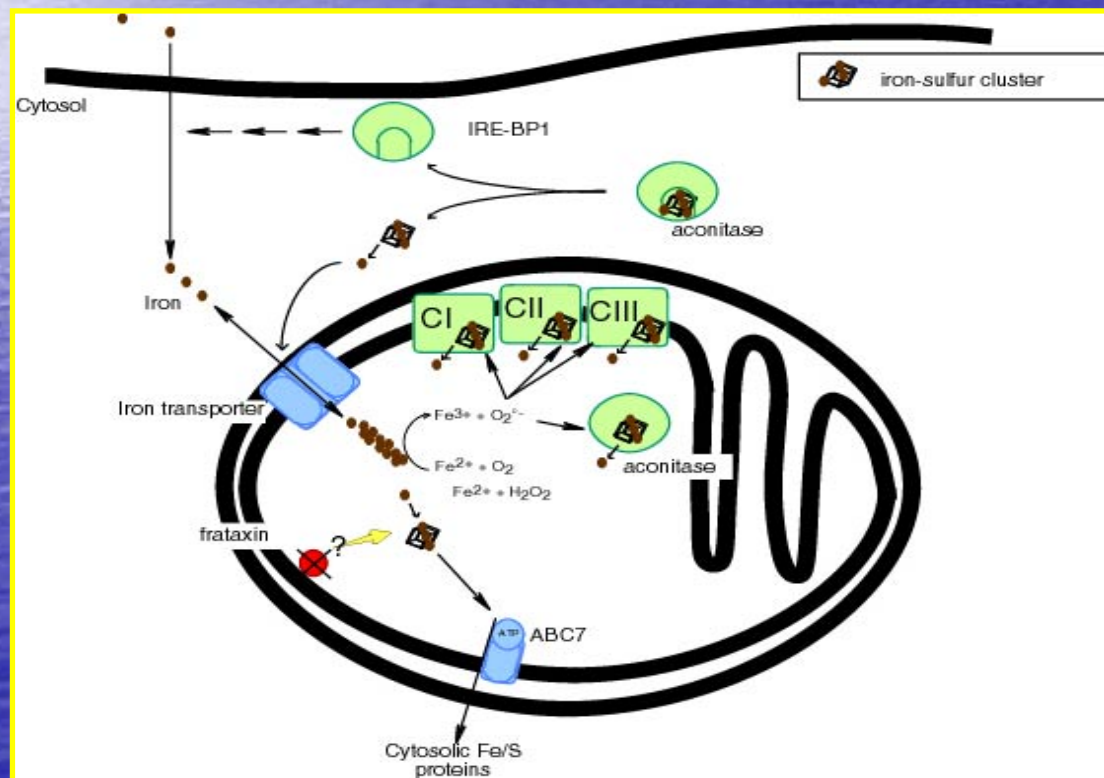
**Proteoma** (~10 millones de proteínas)



**Interactoma** → La gran mayoría de las proteínas interactúan entre ellas y trabajan en grupo.

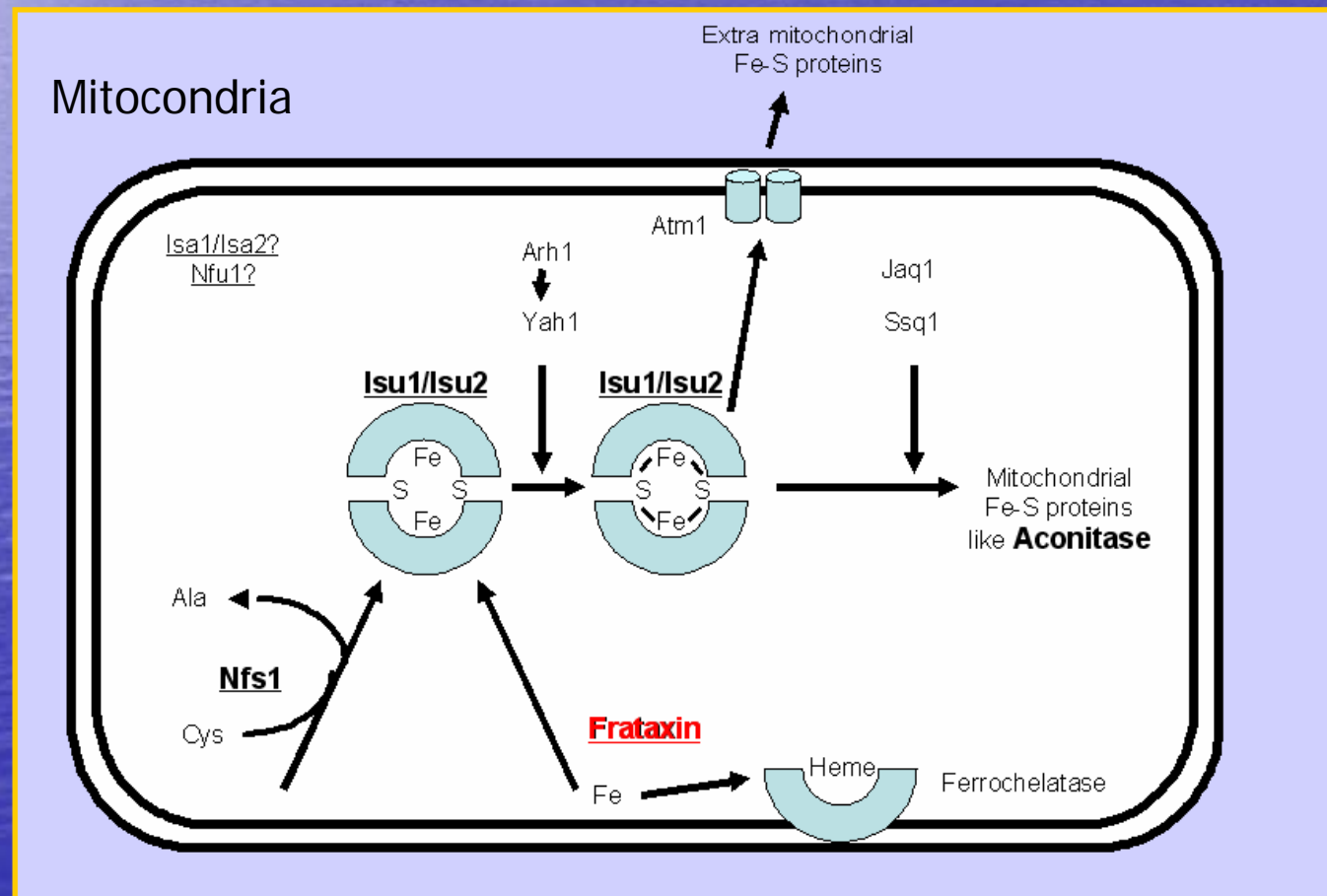


- La Frataxina es una proteína mitocondrial que, entre otras posibles funciones, está involucrada en la formación de los **grupos Hierro-Azufre** necesarios para la correcta función de otras proteínas muy importantes en la mitocondria como algunos complejos de la cadena respiratoria o la Aconitasa.



Grupo Hierro-Azufre

- La **mitocondria** es el orgánulo celular donde se generan los clústeres Hierro Azufre. La Frataxina se une a la proteína Isu1 que es el eje central del ensamblaje de los grupos Hierro-Azufre [U. Mühlenhoff, R. Lill, (2003)]. Además, se propone un grupo de proteínas involucradas en el ensamblaje y regeneración de los grupos Hierro-Azufre.

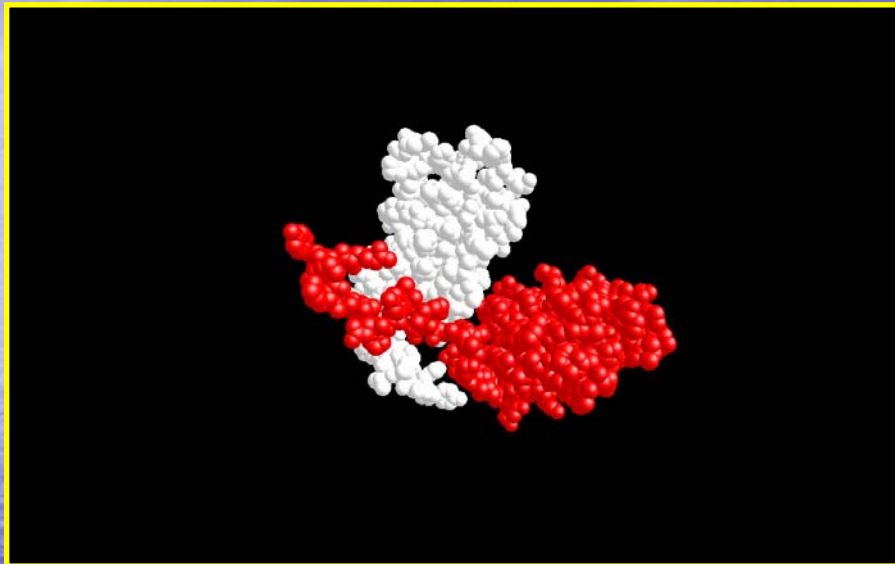


- La **base del proyecto** de tesis en el que estoy inmerso es la de estudiar la naturaleza de todas estas proteínas y modelar un posible mecanismo de interacción entre ellas.
- Debemos considerar que todo el trabajo se realiza usando las proteínas del modelo de levadura (***Saccharomyces cerevisiae***) ya que es uno de los organismos modelo más estudiados a todos los niveles.
- Además, es la mejor manera de enfocar el proyecto teniendo en cuenta que *Saccharomyces cerevisiae* posee sus proteínas homólogas a las humanas mucho mejor estudiadas con todas las secuencias y la mayoría de estructuras.
- Por último, se supone que existe una gran similitud de mecanismos moleculares que involucran a la Frataxina entre el humano y la levadura.

Entre muchos otros, hemos realizado **análisis bioinformáticos** sobre la proteína Frataxina y sus compañeras cómo:

- Análisis de secuencia y aliniamiento múltiple de secuencias.
- Predicción de estructuras 2D y 3D de proteínas.
- Predicción de los probables sitios de interacción proteicos.
- Predicción del péptido señal y localización celular de las proteínas.
- Predicción de la posible función de la proteína basada en algoritmos de lógica borrosa.
- Predicción de los perfiles hidrofóbicos y flexibilidad de las proteínas.
- Estudio de los motivos estructurales y los dominios de las proteínas.
- Búsquedas en bases de datos de Interactómica.

- El modelaje del mecanismo de interacción entre las proteínas implicadas se realiza mediante programas de docking.



*Imagen de una de las posibles interacciones entre las proteínas Isu1 i Isu2.*

- El resultado que obtenemos de los programas de docking se analiza mediante un proceso estadístico que finalmente nos dice las posiciones estructurales más posibles para la interacción entre proteínas dos a dos.
- Además, los datos obtenidos de los dockings y los análisis bioinformáticos son comparados y complementados con la bibliografía existente para poder confirmar nuestras hipótesis.

## Todos los métodos aquí detallados están siendo refinados:

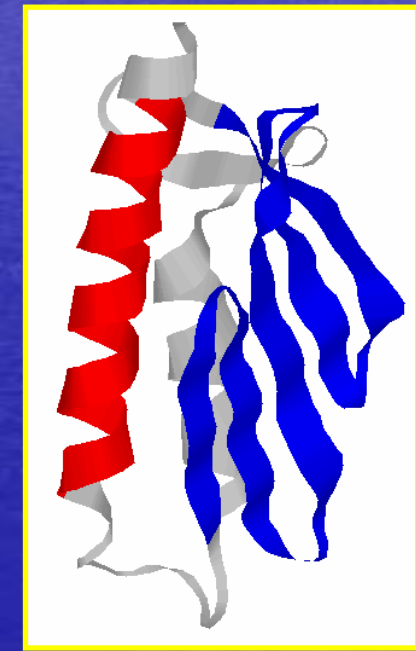
*Isaac Amela Abellan*  
*Jornadas FEDAES 2006*

- Leyendo y aprendiendo constantemente sobre lo que se está estudiando.
- Introduciendo los últimos avances en investigación sobre este tema.
- Determinando con precisión los parámetros de los programas utilizados en concordancia a los datos experimentales.
- Analizando los diferentes resultados.
- Considerando y evaluando modelos alternativos y testando diferentes condiciones de trabajo.
- Finalmente, si todos los diferentes análisis, modelos y estudios convergen hacia una solución común, esto da firmeza a nuestras hipótesis de estudio.

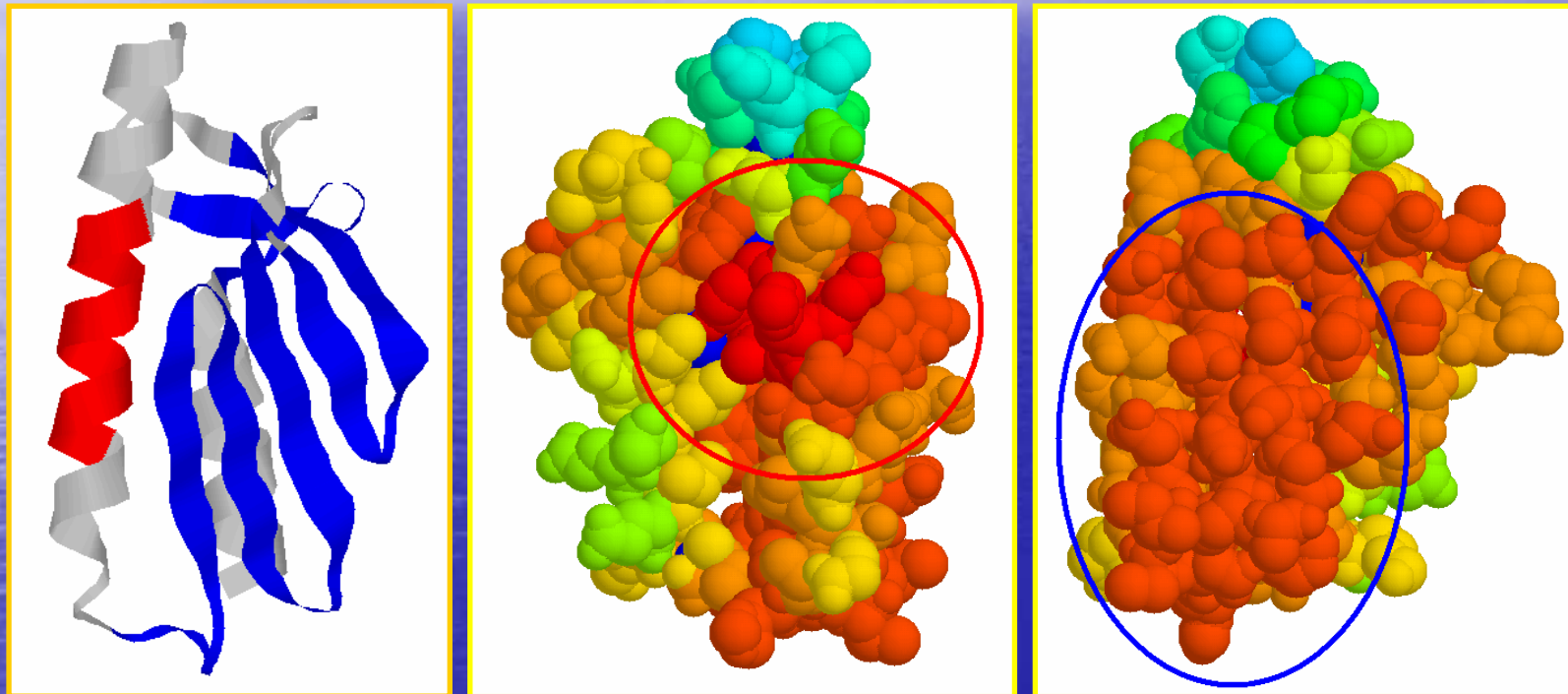
**COMO MUESTRA, EN LAS TRES  
DIAPOSITIVAS SIGUIENTES SE  
ADJUNTA UN EXTRACTO DEL TIPO DE  
ESTUDIOS QUE  
ESTAMOS REALIZANDO:**

- Aliniamiento múltiple de diferentes secuencias de la proteína **Frataxina** donde se muestran en rojo y amarillo las regiones más conservadas representadas también en la estructura tridimensional:

Homo	MWTLGRRAVAGLLASPSPAQAQTLTRVPRPAELAPLCGRRGLRTDIDATCTPRRASSNQR	60
Macaca	MWTFGRRAVAGLLASPSPAQAQTLTRAPRLAELAQLCSRRGLRTGINATRTHHTSSNLR	60
Mus	MWAFGGRAAVGLLPR-TASRASAWGNPRWREP IVTCGRRGLHVTVNAGAT-RHAHLNLH	58
Gallus	---MG-RAQQYMAAGVPPSLPDGWRCIP-----SPQRGCHL-----QYAS---	36
Drosopila	--MFAGRLMVRIVGRACLATMGRWPKQAHASQVILPSTPAIAAV-----	44
Caenorhabditis	---MLS-----TILRNN-----	9
Saccharomyces	----MIKRSLASLVRVSSVMGRRYMIAAAAGGERARFCPAVTNKKN-----	41
Escherichia	-----	
Homo	GLNQIWNVKKQSVYLMNLRKSGTLGHPGSLDE--TYERLAEETLDSLAEFFEDLADKPY	118
Macaca	GLNQIRNVKRSVYLMNLRKSGTLGHPGSLDD--TYERLAEETLDSLAEFFEDLADKPY	118
Mus	YL-QILNIKKQSVCVVHLRNLGTLDNPSLDE--TAYERLAEETLDSLAEFFEDLADKPY	115
Gallus	-----EMKSSTVLFMNLIRSTGTLDNKSSLDE--TYEKLAETLDSLADFFEDLTDKPF	88
Drosopila	-----AIQCEEFTANRRLFPSSQIETESTLDG--ATYERVCSDTLDAALCDYFEELTENAS	96
Caenorhabditis	-----FVRRSFSSRIFSON-----EYETAADSTLERLSDYFDQLADSFP	48
Saccharomyces	-----HTVNTFQKRFVESSTDGQVVPQEVNLNLPLEKYHEEADDYLDHLLDSLEELSEHP	96
Escherichia	-----MND--SEFHLADQLWLTIEERLDDWDGD--	27
	:. . . . : : : :	
Homo	TFEDYDVSFGSGVLTVKLGDDLGYVINKQTPNKQIWLSSPSSGPKRYDWTG----KNWV	174
Macaca	TFEDYDVSFGSGVLTVKLGDDLGYVINKQTPNKQIWLSSPSSGPKRYDRTG----KNWV	174
Mus	TLEDYDVSFGDGLVTIKLGDDLGYVINKQTPNKQIWLSSPSSGPKRYDWTG----KNWV	171
Gallus	TPEDYDVSFGSGVLTVKLGDMGYVINKQTPNRQIWLSSPTSGPKRYDWTG----RNWV	144
Drosopila	ELQGTDVAYS DGVLTVNLGGQHGYVINRQTPNKQIWLSSPTSGPKRYDFVGTVAAGRWI	156
Caenorhabditis	VSEQFDVSHAMGVLTVNVSKSVGYVINKQSPNKQIWLSSPMSGPKRYDLE----EEGKWT	105
Saccharomyces	DCIP-DVELSHGVM TLEIP-AFGTYVINKQPPNKQIWLASPLSGPNRFDLLN----GEWV	150
Escherichia	--SDIDCEINGGVLTTTFE-NGSKIIINRQEPLHQVWLATKQGG-YHFDLKG----DEWI	79
	* **:* . . . :*: * * :*:*: . * :*	
Homo	YSHDGVSLHELLAAELTKALKT-KLDLSSLAYSGKDA-	210
Macaca	YSHDGVSLHELLGAELTKALKT-KLDLSSLAYSGKDA-	210
Mus	YSHDGVSLHELLARELTKALNT-KLDLSSLAYSGKGT-	207
Gallus	YSHDRVSLHELLSKEFSAALKT-KLDLSSLIYSGKEDT	181
Drosopila	YKHSGQSLHELLQOEIPGILKSQSVDFLRLPYCS----	190
Caenorhabditis	YAHDGEQLDSLNLNREFRKILADDRIDFSRHV-----	136
Saccharomyces	SLRNGTKLTDILTEEVEKAISKSQ-----	174
Escherichia	CDRSGETFWDLLEQAATQQAGE-TVSFR-----	106
	:. : :*	

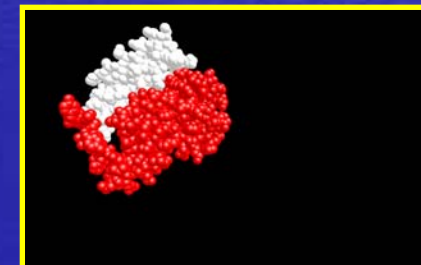
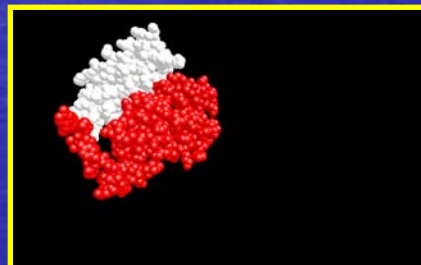
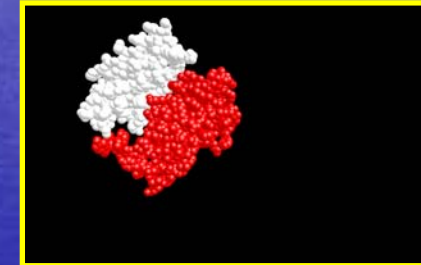
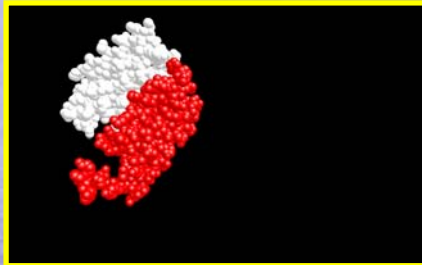


- Zonas predichas de interacción que, cómo podemos ver, coinciden con las zonas rojas y azules más conservadas de la diapositiva anterior:



- Esto quiere decir que estas zonas son muy importantes en la proteína.

- Imágenes secuenciales y modeladas de la probable forma de interacción que se establece entre las proteínas Frataxina e Isu1:



## Línea adicional de investigación:

- Una línea adicional de investigación en la que gente de mi grupo está envuelta concierne el diseño de algoritmos para la agrupación de datos de microarrays de ADN y de redes de expresión génica en la célula.
- Esta herramienta y otras disponibles se van a aplicar para conocer mejor la función de la Frataxina usando datos de microarrays de ADN accesibles.
- Estos análisis van a contribuir a mapear la red génica en la cual se encuentra envuelta la Frataxina y así poder llegar a proponer sus funciones biológicas.
- Esta última propuesta de investigación puede aportar interesantes claves sobre como poder llegar a estimular la expresión del gen de la Frataxina.

**PERO EN LA VIDA DE UNA ATÁXICO  
NO TODO CONSISTE EN ESTUDIAR,  
TRABAJAR Y OTRAS OBLIGACIONES  
SINÓ QUE ES MUY IMPORTANTE ...**

*Isaac Amela Abellan*  
*Jornadas FEDAES 2006*

