

## M<sup>a</sup> Dolores Pérez-Sala Gozalo

Investigadora Científica  
dperezsala@cib.csic.es



**MD, 1983**  
Universidad de Extremadura  
**PhD, 1987**  
Universidad Complutense de Madrid  
**Postdoctoral**  
Harvard University (Boston, USA)  
**Científico Titular, 2000**  
**Jefe de Grupo CIB, 2003**  
**Investigadora Científica, 2006**  
**Vicedirectora (hasta 2012)**  
CIB, CSIC

## Otros miembros | Other lab members:

Clara Lillian Oeste Villavieja  
Francisco J. Sánchez Gómez  
Juan Manuel González Morena  
M<sup>a</sup> Jesús Carrasco Soto

<http://www.cib.csic.es/es/grupo.php?idgrupo=38>

# Modificación Postraduccion de Proteínas

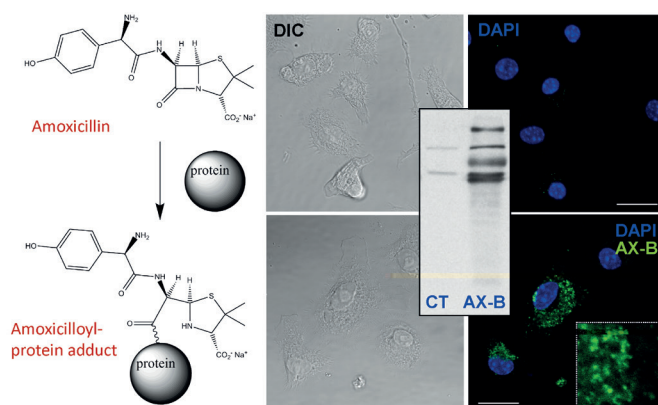
La modificación postraduccion de proteínas es un mecanismo esencial para la regulación de su actividad por mediadores endógenos, especies reactivas y fármacos. Nuestro grupo aborda la caracterización estructural y funcional de diversos tipos de modificación postraduccion, la identificación de las proteínas y los residuos modificados, sus repercusiones fisiopatológicas y su papel en el mecanismo de acción y de reacciones adversas a fármacos.

Los residuos de cisteína pueden sufrir una amplia variedad de modificaciones postraduccionales estructuralmente distintas, que contribuyen a la integración de la señalización por factores endógenos y exógenos. Las modificaciones lipídicas por isoprenilación y palmitoilación ocurren en residuos de cisteína que forman parte de secuencias definidas y desempeñan un papel clave en la actividad y localización de las GTPasas de las familias Rho y Ras en compartimentos celulares específicos. Hemos descubierto que la secuencia de isoprenilación y palmitoilación de la proteína RhoB, define un motivo estructural que dirige las proteínas a lisosomas mediante un mecanismo conservado desde hongos a humanos. Además hemos encontrado que estas cisteínas son también dianas para la unión de especies reactivas que pueden regular de forma diferencial las plataformas de señalización y la estabilidad de proteínas Rho y Ras.

Por otra parte, ciertos lípidos reactivos modifican cisteínas catalíticas en enzimas implicadas en resistencia tumoral, como las aldosa-ceto reductasas y las glutatión transferasas, lo cual abre nuevas perspectivas para el desarrollo de fármacos antitumorales.

Sin embargo, la modificación de proteínas también puede desempeñar un papel en las reacciones adversas a fármacos, y especialmente en reacciones alérgicas. Recientemente hemos identificado proteínas que resultan modificadas covalentemente por amoxicilina y esperamos que, en el futuro, la caracterización de estas proteínas modificadas y la dilucidación de su destino celular contribuyan a una mejor comprensión y diagnóstico de la alergia a antibióticos  $\beta$ -lactámicos.

Actualmente estamos explorando nuevas funciones de residuos de cisteína en proteínas de citoesqueleto, y desvelando su papel en la homeostasis celular y sus implicaciones fisiopatológicas. Con todo ello pretendemos profundizar en el conocimiento de procesos moleculares básicos con la perspectiva de posibles aplicaciones biomédicas.



**Figura 1 | Figure 1**

**La amoxicilina forma aductos con proteínas.**

Esquema de la formación de aductos amoxicilina-proteína y detección de estos aductos en células mediante microscopía de fluorescencia y electroforesis usando amoxicilina biotinilada (AX-B). PLoS ONE 9(3): e90891.

Amoxicillin binds covalently to proteins.

Scheme of amoxicillin-protein adducts and detection of adducts in cells by fluorescence microscopy and SDS-PAGE, using a biotinylated amoxicillin derivative (AX-B).

## Patentes | Patents

- Dolores Pérez-Sala, Beatriz Díez Dacal, 25 Marzo 2013  
"Uso de compuestos con estructura 2-ciclopentenona para la inhibición de enzimas de la familia de las aldo-keto reductasas"  
**ES2365587**
- Milan Stefek, Ivana Milackova, Beatriz Díez Dacal, Dolores Pérez-Sala Gozalo, Marta Soltesova-Prnova, 15 October 2013  
"Use of 5-carboxymethyl-3-mercaptop-1,2,4-triazino-[5,6-b]indoles and their pharmaceutical composition"  
**PP97-2013**

## Financiación | Funding

- RETIC RIRAAF RD07/0064/0007, **ISCIII**
- RETIC RIRAAF RD12/0013/0008, **ISCIII**
- EU COST Action CM1001
- CTS-6603 (**Junta de Andalucía**)
- SAF2009-11642 (**Mineco**)
- SAF2012-36519 (**Mineco**)





# Protein Posttranslational Modifications

Protein posttranslational modification is an essential mechanism for the regulation of protein activity by endogenous mediators, reactive species and therapeutic agents. Our work aims at the structural and functional characterization of novel types of posttranslational modifications, the identification of the targeted proteins and residues, their pathophysiological consequences and their role in the beneficial and adverse effects of drugs.

Cysteine residues are among the amino acids which can undergo a wider number of structurally different modifications, integrating various types of signals and contributing to cellular homeostasis. Lipidic modifications of small GTPases by isoprenylation and palmitoylation occur at cysteine residues present in specific sequences close to their C-termini, and play a key role in their subcellular localization and activity. We have found that the isoprenylation and palmitoylation motif of the GTPase RhoB constitutes a structural moiety that targets proteins to lysosomes through a mechanism that is conserved in distant species, such as fungi and humans. Moreover, palmitoylation cysteines contribute to the redox regulation of these proteins because they are also targets for oxidative modifications or addition of electrophilic compounds, the structure of which determines the subcellular platform from where these GTPases signal.

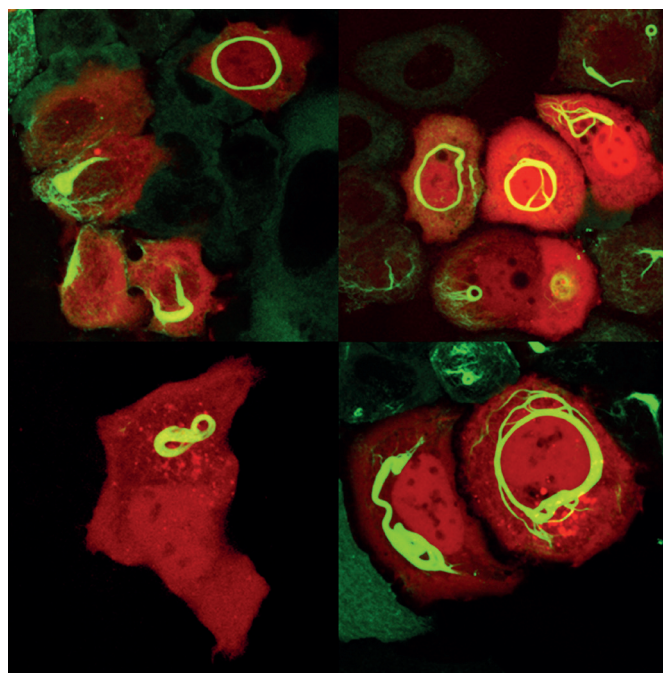
In addition, we have studied the modification of catalytic cysteines in enzymes involved in chemoresistance, including proteins of the aldo-keto reductase and glutathione transferase families, and this could open new perspectives for the development of antitumoral strategies.

Nevertheless, protein modification may also be an important mechanism for drug adverse effects. In particular, drug-protein adduct formation is considered a key process in the development of drug allergy. We have recently identified proteins modified by amoxicillin. Characterization of these adducts and elucidation of their cellular fate may help improve diagnostic and therapeutic procedures for hypersensitivity reactions to  $\beta$ -lactam antibiotics.

Finally, we are currently pursuing the elucidation of novel roles of the modification of cysteine residues in cytoskeletal proteins and their importance in cell regulation in health and disease. In summary, we seek a deeper understanding of basic cellular processes ultimately leading to novel biomedical applications.

## Publicaciones Seleccionadas Selected Publications

- Oeste CL, Pinar M, Schink KO, Martínez-Turrión J, Stenmark H, Peñalva MA, Pérez-Sala D [2014] *An isoprenylation and palmitoylation motif promotes intraluminal vesicle delivery of proteins in cells from distant species*. **PLoS ONE** 9(9): e107190.
- Garzon D, Ariza A, Regazzoni L, Clerici R, Altomare A, Sirtori FR, Carini M, Torres MJ, Pérez-Sala D, Aldini G [2014] *Mass spectrometric strategies for the identification and characterization of Human Serum Albumin covalently adducted by Amoxicillin: ex vivo studies*. **Chem Res Toxicol** 27:1566-1574.
- Ariza A, Collado D, Vida Y, Montañez MI, Pérez-Inestrosa E, Blanca M, Torres MJ, Cañada FJ, Pérez-Sala D [2014] *Study of protein haptentation by amoxicillin through the use of a biotinylated antibiotic*. **PLoS ONE** 9(3): e90891.
- Delgado M, Garrido F, Pérez-Miguelsanz J, Pacheco M, Partearroyo T, Pérez-Sala D, Pajares MA [2014] *Acute liver injury induces nucleocytoplasmic redistribution of hepatic methionine metabolism enzymes*. **Antioxid Redox Signal** 20:2541-2554.
- Oeste CL, Pérez-Sala D [2014] *Modification of cysteine residues by cyclopentenone prostaglandins: Interplay with redox regulation of protein function*. **Mass Spectrom Rev** 33:110-125.
- Sánchez-Gómez FJ, Dorado CG, Ayuso P, Agúndez JA, Pajares MA, Pérez-Sala D [2013] *Modulation of GSTP1-1 oligomerization by electrophilic inflammatory mediators and reactive drugs*. **Inflamm Allergy Drug Targets** 12:162-171.
- Zorrilla S, Pérez-Sala D [2013] *Combined biophysical and cell-based approaches for the assessment of ligand binding to PPAR $\gamma$* . **Methods Mol Biol** 952:237-252.
- Oeste CL, Seco E, Patton WF, Boya P, Pérez-Sala D [2013] *Interactions between autophagic and endo-lysosomal markers in endothelial cells*. **Histochem Cell Biol** 139:659-670.



**Figura 2 | Figure 2**

Las caprichosas formaciones de los filamentos intermedios expresados en células.  
The whimsical shapes of intermediate filaments expressed in cells.

