

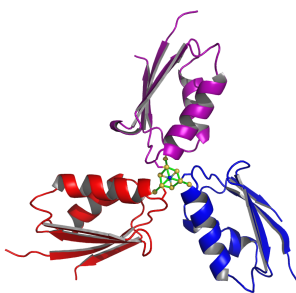
El Tetratiomolibdato inhibe proteínas encargadas del tráfico del cobre a través de la formación de centros cúmulos metálicos

Hamsell M. Alvarez¹, Yi Xue¹, Chandler D. Robinson¹, Mónica A. Canalizo-Hernández¹, Rebecca G. Marvin¹, Rebekah A. Kelly³, Alfonso Mondragón², James E. Penner-Hahn³ & Thomas V. O'Halloran^{1,2}

¹*The Chemistry of Life Processes Institute and* ²*Department of Biochemistry, Molecular Biology and Cell Biology, Northwestern University, Evanston, IL 60208, USA.*

³*Department of Chemistry, The University of Michigan, Ann Arbor, MI 48109, USA.*

El tetratiomolibdato (TM) es un agente oral activo para el tratamiento de desórdenes relacionados con el metabolismo del cobre. En el presente manuscrito se describe como el tetratiomolibdato es capaz de inhibir a proteínas reguladoras de la fisiología del cobre. Estudios de biología estructural han revelado que la sorprendente estabilidad de la droga en complejo con la metalochaperona Atx1, proviene de la formación de un complejo tipo cúmulo, formado a su vez por átomos de azufre, cobre y molibdeno, reminiscente de los observados previamente en el centro activo del cofactor de hierro-molibdeno de la metaloproteína nitrogenasa. Estudios cristalográficos indican que este complejo tipo cúmulo es estable en solución y confirman su similitud con compuestos fisiológicos identificados en modelos animales de la enfermedad de Wilson previamente tratados con tetratiomolibdato. Adicionalmente podemos concluir que estudios del mecanismo de acción de esta droga han revelado que este compuesto droga-metalochaperona puede también inhibir las funciones del tráfico del cobre a nivel de proteínas intracelulares. Los resultados presentados en este manuscrito son consistentes con un modelo en el cual el tetratiomolibdato puede directa y reversiblemente reducir la regulación de la distribución del cobre a metaloenzimas secretadas extracelularmente y sugiere que las proteínas responsables de la regulación del metabolismo de metales pueden representar blancos promisorios para diseño de un nuevo tipo de drogas.



<http://www.sciencemag.org/cgi/content/abstract/science.1179907>

<http://www.northwestern.edu/newscenter/stories/2009/11/crystal.html> ('Research sheds light on workings of anti-cancer drug')

<http://pubs.acs.org/subscribe/journals/cen/87/i48/html/8748scic4.html> ('New Metalloprotein Cluster Discovered')